

TESI DOCTORAL

**DIFERÈNCIES PRONÒSTIQUES EN LES
PANCREATITIS AGUDES GREUS D'ORIGEN
BILIAR I ENÒLIC**

Roser Farré i Font

Barcelona, 2012

TESI DOCTORAL

DIFERÈNCIES PRONÒSTIQUES EN LES PANCREATITIS AGUDES GREUS D'ORIGEN BILIAR I ENÒLIC

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Directors:

Dr. Joan Gener i Raxach

Prof. Jaume Fernández-Llamazares Rodríguez

Doctorand:

Roser Farré i Font



DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Barcelona 2012.

Enmig d'un somni, una Realitat, aquesta Realitat que
ara ja és possible i que teniu entre les mans.

Molts de vosaltres l'heu desitjat,
altres me l'heu implorat durant anys.

A tots i per tots el que la fullejaran i per aquells que l'haguessin
volgut llegir amb deler i no hi han arribat a temps.

“... la más terrible de todas las calamidades que pueden ocurrir en relación con las vísceras abdominales. Lo repentino de su inicio, la agonía ilimitable que la acompaña y la gran mortalidad hacen que sea la más formidable de las catástrofes...”

B. Moynihan 1925

AGRAÏMENTS:

Gràcies a la dedicació i als anys d'estudi i pràctica hospitalària, el Dr. Joan Gener és capaç de transmetre els seus coneixements a les generacions successives i permetre la realització de treballs com el que teniu a les mans. La seva participació ha sigut indispensable, pels seus coneixements, la seva dedicació i hores de feina, les seves idees, la seva paciència i la seva extensíssima base de dades, pel que és imprescindible un sincer agraïment per part meva.

Tot el meu agraïment pel Professor Jaume Fernández-Llamazares de qui va sorgir la idea inicial i sense qui hagués sigut impossible acabar el treball. Gràcies als seus àmplis coneixements, a la seva insistència, a la seva paciència i a l'amistat que amb el pas dels anys s'ha anat forjant aquest projecte s'ha pogut dur a terme.

El meu agraïment al Professor Benjamí Oller pel seu treball dintre d'aquesta sèrie en l'estudi i tractament de les pancreatitis agudes, pioner i fonament d'aquest treball.

A tots els companys membres del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'HUGTiP per la meva formació i el seu afecte durant aquests anys.

El meu agraïment al Dr. Fernández-Layos, Dr. Caballé i Dr. Collera del Servei de Cirurgia General i Digestiva de la Fundació Althaia per la seva confiança i suport donant-me feina en moments tant crítics.

A tots els companys del Servei de Cirurgia General i Digestiva de l'hospital-Althaia de Manresa pel recolzament i l'ajuda rebuda.

A tots els companys i amics que m'ha ajudat de forma directa i indirecta en la realització d'aquesta tesi i aguantar el dia a dia amb optimisme i il.lusió.

Agraeixo d'una manera especial a la família per l'ajut físic i moral indispensable per poder acabar el treball. Al Miquel, a la Lidia, a la Paquita, al Josep M^a, a l'Aran i a l'Aina per la paciència demostrada i demanant-los disculpes per les hores que els he deixat de dedicar. I no m'oblido dels que ja no hi són i s'han perdut físicament part o la totalitat del treball però que desitjarien veure'l acabat: al Jaume Carrió, a l'avi Joan i a la iaia Mercè.

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	19
1. Fisiologia de la PA	24
Teoria de l'Autodigestió	24
2. Aspectes bioquímics i fisiològics de la secreció pancreàtica exocrina	26
3. Etiopatologia de la PA	28
4. Anatomia Patològica	44
5. Manifestacions clíniques	45
6. Diagnòstic de PA	47
7. Criteris de gravetat o pronòstics de les PA	54
7.1. Criteris radiològics	55
7.2. Criteris clínics	63
7.3. Marcadors inflamatoris de gravetat	68
- Proteïna C reactiva (PCR)	68
- Elastassa polimorfonuclear (E-PMN)	68
- Procalcitonina	68
- IL-8	69
- El Sistema del complement	69
- α 2 Macroglobulines i α 2 Antiproteases	70
- Hemoconcentració	70
- Fosfolipasa A ₂	70
7.4. Rentat peritoneal com a criteri pronòstic	71
8. Classificació de les PA basada en la clínica, segons la Conferència Consens d'Atlanta 1992 i revisió de la Classificació del 2008	72
9. Curs evolutiu (complicacions sistèmiques i locals) i pronòstic	86
Complicacions sistèmiques	88
Complicacions locals	90
10. Tractament	92
Tractament de la inflamació pancreàtica	93
Tractament de les complicacions sistèmiques	98
Tractament de les complicacions locals	99
Tractament de la patologia causal	102
Tractament quirúrgic: necrosectomia i drenatge	104
Novetats en el tractament	106
11. Introducció al treball	108

REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA	115
HIPÒTESIS DE TREBALL	119
OBJECTIUS	123
METODOLOGIA	127
CRITERIS D'INCLUSIÓ	131
CRITERIS D'EXCLUSIÓ	131
RESULTATS	135
a. Generalitats	137
b. Pancreatitis fulminants i emfisematoses	141
1. Anàlisi descriptiu de les PA amb mortalitat precoç	142
c. PA en tractament conservador	145
1. Anàlisi descriptiu de les PAG ingressades a la UCI	146
a. Anàlisi descriptiu univariat dels aspectes epidemiològics	146
b. Anàlisi descriptiu univariat dels factors pronòstics o criteris de gravetat en les PAG	149
b.1. Ranson	150
b.2. Imrie	153
b.3. APACHE II	155
b.4. PCR	156
b.5. C3	157
b.6. C4	158
c. Anàlisi univariat de la infecció en les PAG	159
d. Anàlisi descriptiu univariat de la mortalitat en les PAG	160
- Causes d'èxitus entre PA biliars i alcohòliques	161
- Mortalitat en relació al sexe	164
e. PA agudes vs recidivants	165
2. Anàlisi descriptiu de les PAG segons l'índex de TAC	166
2.1. Possible interacció de l'IT en relació a l'edat	169
2.2. Possible interacció de l'IT en relació al sexe	171
2.3. Possible interacció de l'IT en relació al Ranson	172
2.4. Possible interacció de l'IT en relació a l'Imrie	174
2.5. Possible interacció de l'IT en relació a l'APACHE II	177
2.6. Possible interacció de l'IT en relació a la PCR	179
2.7. Possible interacció de l'IT en relació a la C3	181

2.8.	Possible interacció de l'IT en relació a la C4	183
2.9.	Possible interacció de l'IT en relació a la infecció	185
2.10.	Possible interacció de l'IT en relació a la mortalitat	187
2.11.	Possible interacció de l'IT en relació a la recidiva	188
2.12.	Complicacions segons l'IT i l'etiologia	189
2.13.	Gravetat en les PAG d'origen biliar i enòlic segons IT	190
3.	Regressió de Cox univariant	192
4.	Regressió de Cox multivariant	193
5.	Factors pronòstics evolutius	197
5.1.	APACHE II	197
5.2.	PCR	203
5.3.	C3	208
5.4.	C4	214
	DISCUSSIÓ	221
	CONCLUSIONS	259
	ANNEXES	263
	Taules	265
	Gràfics	268
	Figures	270
	Algoritmes	270
	Abreviacions	270
	BIBLIOGRAFIA	271

INTRODUCCIÓ

Definim Pancreatitis Aguda (PA), segons els criteris d'Atlanta de 1992²⁶, com aquell procés inflamatori agut del pàncrees que es diagnostica per dos dels tres criteris següents: dolor abdominal altament suggestiu de pancreatitis (habitualment a hemiabdomen superior), elevació dels enzims pancreàtics (amilasa i lipasa)³⁶ almenys tres vegades el límit alt de la normalitat i/o troballes radiològiques (ecografia o tomografia abdominal) compatibles amb PA (nivell de recomanació A)²⁸. El procés pot involucrar també el teixit peripancreàtic i òrgans distants.

Les PA tenen una prevalença en el nostre país d'un 4% amb una mortalitat total del 4,8%. Un 80% són d'evolució lleu tot presentant un curs evolutiu autolimitat remetent espontàniament en 3-5 dies³⁹. L'altre 20% correspon a aquelles pancreatitis que tenen un pronòstic més greu, amb complicacions locals i sistèmiques que requereixen el suport d'una unitat de crítics i el seguiment per un equip multidisciplinari¹⁰ (gastroenteròlegs, radiòlegs i radiòlegs intervencionistes, intensivistes i cirurgians). La PA és més freqüent en dones i gent gran⁴¹.

La història natural de les PAG (pancreatitis agudes greus, el 20%) s'ha descrit segons una evolució en dues fases. Les primeres dues setmanes es caracteritzen per una reacció inflamatòria mediada per citoquines que pot desenvolupar a un fracàs multiorgànic. A partir de la tercera setmana, l'evolució vindrà marcada per les complicacions locals o sistèmiques (infecció de la necrosi pancreàtica i peripancreàtica, formació d'abscessos o pseudoquistes, complicacions respiratòries...). Aquestes dues fases s'associen a dos pics de mortalitat, la precoç i la tardana¹³.

La mortalitat⁵¹ associada a la PAG (Pancreatitis Aguda Greu) és de fins al 20 %. Un 20-30 % d'aquestes morts apareixen en els primers 7 dies per fracàs multiorgànic. La resta són per infecció de la necrosi pancreàtica i es donen tardanament (sobretot a partir de la segona setmana)^{54,55}. El concepte de mortalitat precoç no està ben establert i és per això que mentre uns la defineixen com la mortalitat a la primera setmana altres l'expressen com la mortalitat

durant les dues primeres setmanes, i diuen que la meitat de les morts es donen durant les dues primeres setmanes i l'altra meitat a partir de la segona setmana³². El que sí està clar és que entre un 60 i un 80% d'aquestes morts tardanes estan en relació a les complicacions associades a la infecció de la necrosi.

El tractament de les PA ha anat canviant en els darrers anys gràcies a una millora en la radiologia, en les unitats de crítics, en un coneixement més extens del paper que té la necrosi pancreàtica infectada i les millores en les tècniques, abordatges quirúrgics i tècniques intervencionistes.

No hi ha un maneig estàndard i únic a seguir pel que s'han hagut de generar guies clíniques^{27,28,29} escrites per experts que intenten orientar sobre les indicacions, el temps adequat pel diagnòstic i pel tractament. Aquestes guies haurien de poder millorar la morbi-mortalitat dels pacients amb PA i alhora ser revisades freqüentment per un grup d'experts. Cada país hauria d'adaptar les guies ja escrites a la seva població, als seus recursos i així poder mantenir l'elevada qualitat de les existents.

Les guies clíniques es basen en una classificació per apartats per recomanar les diferents teràpies, opcions o criteris pronòstics. Inclouem les recomanacions de la 7ena Conferència Consens de la SEMICYUC²⁸ que anirem utilitzant al llarg del treball:

TABLA 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación para las estrategias preventivas, etiología

Grados de recomendación	Niveles de evidencia	Criterios
A	1a	Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (con "homogeneidad")
	1b	1 ECA con intervalo de confianza estrecho
	1c	TODOS O NINGUNO: cuando antes de un tratamiento "todos" los pacientes fallecían y ahora sobreviven algunos; antes del tratamiento. Algunos fallecían y ahora "ninguno" fallece con el nuevo tratamiento
B	2a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de cohortes
	2b	1 estudio de cohortes (también un ECA de baja calidad; por ejemplo: pérdidas > 20%)
	2c	Investigación de resultados (<i>outcomes research</i>)
	3a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios de casos y controles
	3b	1 estudio de casos y controles
C	4	Serie de casos Estudios de cohortes* y de casos y controles**, de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica de la literatura o basada en la fisiología, investigación básica o primeros principios (fisiopatológicos)

Se debe añadir el signo (-) para indicar el nivel que no proporciona una respuesta concluyente por: a) ensayo clínico aleatorizado (ECA) con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo; b) Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa. Tal evidencia no es concluyente y sólo puede generar recomendaciones de grado D.

*Estudio de cohortes de baja calidad: definición imprecisa de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de exposiciones y eventos y/o sin controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas y/o seguimiento incompleto y corto.

**En casos y controles de baja calidad: definición poco precisa de los grupos comparados y/o sin medir objetivamente exposiciones y eventos y/o sin controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas.

Tomada de Philips R, et al²⁸.

TABLA 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación para evaluación diagnóstica

Grados de recomendación	Niveles de evidencia	Criterios
A	1a	Revisión sistemática de estudios de nivel 1 con homogeneidad; o Recomendaciones de Práctica Clínica (<i>Clinical Practice Guidelines</i>) con un grupo de validación
	1b	Comparación ciega e independiente con una prueba de referencia (<i>gold estándar</i>) en un espectro adecuado de pacientes, los cuales han recibido el <i>gold estándar</i> y el test evaluado
	1c	<i>SpPin</i> absolutos: es un hallazgo diagnóstico con alta especificidad que un resultado positivo <i>confirma el diagnóstico</i> <i>SaNout</i> absolutos: es un hallazgo diagnóstico con alta sensibilidad que un resultado negativo descarta la enfermedad
B	2a	Revisión sistemática (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de nivel 2
	2b	Cualquiera de los siguientes: - Comparación independiente ciega u objetiva - Estudio realizado en pacientes no consecutivos y/o de espectro estrecho, los cuales han recibido el <i>gold estándar</i> y el test evaluado - Recomendación de Práctica Clínica diagnóstica no validada en un grupo externo
	2c	
	3a	
	3b	Comparación independiente ciega u objetiva en un espectro adecuado de pacientes, pero la prueba de referencia no se aplica a todos los pacientes
C	4	Cualquiera de los siguientes: - Prueba de referencia no objetiva, no ciega o no independiente - Tests positivos y negativos verificados con diferentes estándares - Estudio efectuado en un espectro inapropiado de pacientes Estudios de cohortes y de casos y controles, de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica de la literatura o basada en la fisiología, investigación básica o primeros principios

Tomada de Philips R, et al.

TABLA 5. Grados de recomendación y su significado

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A: Extremadamente recomendable	Estudios de nivel 1
B: Recomendación favorable	Estudios de nivel 2-3 o extrapolación de estudios de nivel 1
C: Recomendación favorable, no concluyente	Estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2-3
D: No se recomienda ni se desaprueba	Estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes de cualquier nivel

Tomada de Philips R, et al.

1. Fisiologia de la pancreatitis aguda.

El pàncrees sintetitza un gen anomenat SPINK1, un específic inhibidor de la tripsina, que pot perdre la seva funció en cas de mutació, tot i que les mutacions són rares en les PA. Un altre gen pancreàtic és el CFTR, que es troba en les cèl.lules ductals i controla els fluxes de clor i bicarbonat. L'efecte d'aquests gens o la seva absència sota l'acció de factors desencadenants (com pot ser l'alcohol o alguns medicaments) ens ajuden a comprendre una mica més la difícil fisiopatologia de les PA^{6,7}.

La fisiopatologia de la PA és complexa, ja que pot ser causada per múltiples factors etiològics que manifesten una mateixa malaltia. Hi ha moltes teories per la qual es produeix la inflamació pancreàtica, però cap d'acceptada per unanimitat. El que sí que sembla clar, sobretot en les formes necrohemorràgiques, és que les alteracions anatomopatològiques són degudes al resultat de l'activació en forma de cascada, de tots els enzims digestius presents a la glàndula. Això s'explica per la **Teoria de l'Autodigestió**.

TEORIA DE L'AUTODIGESTIÓ.

Els enzims proteolítics (tripsinògen, quimiotripsinògen, proelastasa i fosfolipasa A) són activats al pàncrees, no a la llum intestinal. Diversos factors activen aquests enzims (endo i exotoxines, infeccions virals, isquèmia i anòxia, traumatismes directes...) produint-se digestió pancreàtica i peripancreàtica i activació d'altres enzims (cascada). Tots ells digeriran les membranes cel.lulars i produiran proteòlisi, edema i hemorràgia intersticial, lesió vascular, necrosi de coagulació, necrosi grassa i cel.lular parenquimatososa.

Tot i la controvèrsia, es creu que la PA és causada per una activació de la tripsina a les cèl.lules acinars pancreàtiques provocada per una desregulació

dels mecanismes de protecció que eviten, en condicions de salut, l'activació del tripsinògen. La tripsina activa altres enzims pancreàtics que provocaran una autodigestió pancreàtica i una inflamació local. Després de l'activació del tripsinògen cap a una tripsina activa a les cèl.lules acinars, enzims com l'elastassa o la fosfolipasa A2, la quinina o mecanismes del complement també s'activen. La inflamació local inicial produeix mediadors com la interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8, macròfags, neutròfils i limfòcits. Els macròfags alliberen $TNF\alpha$ el qual es correlaciona, en condicions experimentals, amb la severitat de la PA. També s'activen les cèl.lules endotelials permetent la migració transendotelial de leucòcits. Disminueix l'intercanvi d'oxigen cel.lular creant radicals lliures que contribuiran a la lesió pancreàtica. Un cop desenvolupades les complicacions locals precoces, segons la gravetat del dany inicial, l'efecte es pot derivar a òrgans a distància com el pulmó, el ronyó, etc. i acabar provocant un fracàs multiorgànic³⁷.

2. Aspectes bioquímics i fisiològics de la secreció pancreàtica exocrina.

El pàncrees segrega uns 1500-3000 mL de líquid isoosmòtic alcalí (pH > 8.0) al dia, a més de una gran varietat d'enzims, indispensables per a una correcta activitat del tub digestiu. Hi ha els **enzims amilolítics**, com l'amilasa, que hidrolitzen el midó en oligosacàrids i maltosa. També es secreten els **enzims lipolítics**, com la lipasa, la fosfolipasa A i la colesterol esterasa (les sals biliars inhibeixen la lipasa i activen la fosfolipasa A i la colesterol esterasa). I finalment els **enzims proteolítics**, com les elastases, les endopeptidases (tripsina, quimiotripsina) que actuen sobre els enllaços peptídics interns de les proteïnes i polipèptids i les exopeptidases (carboxipeptidasa, aminopeptidasa) que actuen sobre l'extrem terminal carboxil lliure i l'extrem terminal amino lliure del pèptids, respectivament. També es secreten les ribonucleases (desoxirribonucleases i ribonucleases) i l'enteroquinasa, un enzim que es troba a la mucosa duodenal i trenca l'enllaç lisina-isoleucina del tripsinògen per formar tripsina.

La composició del suc pancreàtic és molt heterogènia en ions (sodi, potassi, clorur, calci, zinc, fòsfor, sulfat i bicarbonat). El bicarbonat n'és el més important, se'n produeixen 120-300 mL cada dia que neutralitzen la producció d'àcid gàstric i crea un pH adequat per l'activitat dels enzims pancreàtics.

La secreció pancreàtica es regula per un doble control: neuronal i hormonal. La regulació neuronal es realitza des de l'encèfal a través del nervi vague, sense poder-se excloure una participació psíquica. El control hormonal és el més important i també el més complexe. Es realitza per mitjà de la secretina i la colecistoquinina (CCK). La gastrina, el glucagó entèric i el pèptid intestinal vasoactiu també hi intervenen però de manera secundària. Aquest doble control està sotmès a complicades interaccions, hi actuen tres nivells diferents: cefàlic, gàstric i intestinal.

En la fase cefàlica, la visió, l'olor i el mastegar l'aliment serveix per crear un estímul cefàlic que a través del nervi vague provoca l'alliberació de gastrina de l'estómac. En la fase gàstrica, la distensió de l'estómac produïda pels

aliments, estimula de manera directa i vagal l'alliberació de gastrina. Aquesta, per via sanguínia, actua sobre les cèl.lules parietals de l'antre produint una abundant secreció àcida i sobre el pàncrees produint una moderada secreció rica en enzims i escassa aigua i bicarbonat. Durant la fase intestinal, l'arribada al duodè de l'aliment amb contingut àcid ($\text{pH} < 4,5$) provoca l'alliberació de secretina endògena, present a la mucosa duodenal, que estimula la secreció pancreàtica d'abundant aigua i bicarbonats. A l'arribar a la llum duodenal, els bicarbonats neutralitzen l'àcid clorhídric amb el que s'eleva el pH entre 7 i 9, òptim per l'actuació dels enzims pancreàtics. Alhora, la secretina frena la secreció gàstrica i el fluxe biliar. L'aliment al duodè afavoreix una alliberació de CCK a la circulació sanguínia, estimulando una secreció d'enzims pancreàtics i la contracció de la vesícula biliar. Així, les sals biliars arriben al duodè emulsionant els greixos i deixant-los en òptima situació per a l'actuació de les lipases i fosfolipases³⁹.

3. Etiopatologia de la PA

L'etiologia més freqüent en el nostre medi és la litiasi biliar (40-60%) seguida de l'abús d'alcohol (10-25%)¹³. Molts dels casos definits com a idiopàtics (15%) són en realitat de causa biliar, és ideal en una sèrie hospitalària trobar només un 10% de casos d'etiologia idiopàtica, ja que cal fer un estudi complet per poder filiar exactament la causa de la pancreatitis.

Tot i que l'etiologia principal de la PA és la biliar, només entre l'1 i el 8% dels pacients amb litiasis biliars desenvolupen una pancreatitis²⁰.

Es diu que el desenvolupament de les PA està en relació a factors genètics i ambientals¹.

Causes de pancreatitis aguda:

1. Obstructiva: litiasi o fang biliar, tumor pancreàtic o ampullar, quist coledocal o coledococèle, pàncrees anular, pàncrees divisum, pancreatitis crònica, disfunció de l'esfínter d'Oddi, obstrucció duodenal (diverticles duodenals, Malaltia de Crohn).
2. Tòxica: alcohol, picada d'escorpió, insecticides organofosforats.
3. Medicaments de classe I: asparaginasa, pentamidina, azatioprina, esteroides, citarabina, trimetoprim-sulfametoxazol, didanosina, furosemida, sulfasalacina, mesalacina, sulindac, mercaptopurina, tetraciclins, opiacis, àcid valproic, antimonis pentavalents, estrògens.
4. Medicaments de classe II: paracetamol, hidrocloritiacida, carbamacepina, interferó, cisplatí, lamivudina, ciclopentiàcida, octreòtide, enalapril, fenformina, eritromicina, rifampicina.
5. Post-cirurgia: CREP, cirurgia abdominal o cardíaca.
6. Genètica: PRSS1, SPINK1, CFTR.
7. Infecció bacteriana: micoplasma, legionella, leptospira, salmonella.
8. Infecció viral: paperes, coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, varicel·la-zoster, herpes.

9. Infecció parasitària: ascaris, criptosporidium, toxoplasma.
10. Metabòlica: hipercalcèmia, hiperlipidèmia.
11. Autoimmune: lupus eritematós sistèmic, síndrome de Sjögren.
12. Altres: embaràs, isquèmia, trauma.
13. Idiopàtiques.

Es destaca, tot i que no per la seva freqüència, la presència de PA en relació a les malalties sistèmiques:

1. Conectivopaties
 - a. Lupus Eritematós Sistèmic
 - b. Síndrome Antifosfolípid
 - c. Síndrome de Sjögren
 - d. Esclerosi Sistèmica
 - e. Artritis Reumatoidea
2. Vasculitis
 - a. Arteritis Nodosa
 - b. Síndrome de Churg-Strauss
 - c. Embolització múltiple per cristalls de colesterol
 - d. Síndrome de Kawasaki
 - e. Granulomatosi de Wegener
 - f. Púrpura de Schönlein-Henoch
 - g. Malaltia de Behçet
3. Granulomatosis
 - a. Sarcoïdosi
 - b. Malaltia de Crohn
 - c. Cirrosi Biliar Primària
4. Pancreatitis eosinofíliques
 - a. Gastroenteritis Eosinofílica
 - b. Síndrome Hipereosinofílic Idiopàtic
 - c. Lipodistrofia parcial

Les PA, segons l'etiologia, tindran major prevalència en zones on existeixin patologies desencadenants o predisponents. Així, en països sud-americans com Argentina, Bolívia, Xile, Paraguai, Perú i Uruguai, països europeus com Espanya, França i Grècia, i a les poblacions suburbanes dels EEUU l'etiologia més freqüent és la litiasi biliar, presentant, els pacients portadors de colelitiasi un risc de desenvolupar PA del 5%. En canvi, l'etiologia alcohòlica prevaleix en països escandinaus, Anglaterra, Irlanda¹¹, Hongria, poblacions urbanes dels EEUU i algunes zones de Brasil. L'alta incidència de parasitosi a Amèrica Central i Àsia (sobretot l'Índia) fa que hi hagi alta probabilitat de PA d'aquest origen.

De la **PA litiàsica** clàssicament se n'han pantejat 3 teories⁵²: la primera, la teoria del canal comú, descrita per Eugene Opie al 1900 feia referència a la possibilitat de càlculs impactats a l'ampolla de Vater que comprimen la via biliar i la desenvocadura del conducte pancreàtic permetent el refluxe de la bilis cap al pàncrees. Altres autors com Trapnell determinaren que en la meitat dels pacients no existia cap canal comú pel que aquesta teoria no va ser mai àmpliament acceptada, tot i que s'ha comprovat que en els pacients amb PA hi ha una major incidència de canal comú. La segona teoria es referia a la obstrucció (teoria de l'obstrucció) tot describint la migració de càlculs a través de l'ampolla de Vater que provoca obstruccions intermitents determinant hipertensió ductal pancreàtica associada a lesió cel·lular per activació enzimàtica intraglandular (Acosta, 1974). La tercera teoria és la teoria del refluxe on es postula que l'esfinter d'Oddi permetria el refluxe d'enzims pancreàtics activats després del pas d'un càlcul⁵².

Avui en dia es creu que probablement les PAG litiàsiques són causades per un bloqueig continu o intermitent de l'ampolla de Vater per càlculs que migren cap al duodè.

Oria plantejava que la severitat de les PA estava en relació amb la quantitat d'enzims activats més que pel temps d'enclavament del càlcul. Kelly al 1995

definia un brevíssim moment en el qual el càlcul restava enclavat passant de seguida a duodè, fins i tot abans de l'inici dels símptomes pel que evitar la pancreatitis era pràcticament impossible. Al 1997, Acosta suggeria que la duració de l'obstrucció estava en relació directa amb la severitat de la PA i que aquesta era directament proporcional a obstruccions majors de 48h, pel que si hi havia un moment ideal de desobstrucció, aquest havia de poder canviar el curs de la malaltia.

“Podría haber un pequeño momento de oro para la remoción temprana del cálculo enclavado y evitar el desarrollo de la pancreatitis, pero ese momento sería muy temprano, tal vez aún antes de que los síntomas y signos aparezcan y el paciente sea admitido en el hospital.” Kelly 1995.

La morfologia i el número de càlculs són factors fonamentals associats al desenvolupament de PA litiàsiques. Altres factors són un augment del tamanycoledocal i del conducte cístic, pressió basal augmentada de l' esfínter d'Oddi, ones fàsiques esfinterianes d'alta amplitud, canal pancreàtic-biliar comú i més llarg o gran refluxe del ducte pancreàtic. Es descriu que una litiasi < 5 mm, fang biliar o un conducte cístic ampli influeix en augmentar el risc de pancreatitis. Les litiasis de 8 mm o més resten a la bufeta biliar¹. La cristallització de cristalls de colesterol a la bufeta i la presència de litiasis afavoreix un augment de motilitat de la bufeta biliar amb el conseqüent risc de desenvolupar una PA²⁴. La freqüència de pancreatitis associada a càlculs de la vesícula biliar és paral·lela a la freqüència de colelitiasi, és a dir, hi ha una incidència pic entre els 50 i els 70 anys i afecta més a les dones (2:1). El risc d'atacs recorrents de pancreatitis és d'aproximadament un 50% en cas que no s'eliminin els càlculs de la vesícula biliar. El risc relatiu de desenvolupar una PA és 25-35 vegades major en pacient amb càlculs que en la població general. La colecistectomia elimina el risc augmentat de desenvolupar atacs inicials o recorrents de PA³⁹.

A fi de predir un origen biliar de la PA¹⁹ ens pot ser d'ajuda les concentracions augmentades dels enzims hepàtics en sang (ALT ≥ tres vegades

el límit alt de la normalitat¹³) a l'ingrés. L'ecografia, o l'ecografia endoscòpica si la primera fracassa, ens ajudaria a la detecció de la litiasi biliar¹.

El fang biliar el podriem definir com bilis viscosa que conté cristalls de colesterol i grànuls de bilirrubinat càlcic barrejats amb moc vesicular. El fang biliar s'associa a estasi biliar, dejú perllongat, obstrucció distal del conducte biliar o alimentació parenteral. Es troba freqüentment en aquells pacients amb antecedents de PA d'origen no filiat o catalogades prèviament d'idiopàtiques. Habitualment, en aquests pacients, la colecistectomia és el seu tractament per evitar la recurrència de les PA²⁴.

Pel que fa a les **PAG d'origen enòlic**, la correlació entre l'alcohol i la pancreatitis no està encara ben entesa; en models experimentals s'ha demostrat que l'etanol afecta directament a les cèl.lules acinars mitjançant l'estimulació de la colecistoquinina i aquesta fa que el gen SPINK1 sigui inactiu. Així, s'activa la tripsina pancreàtica que és la responsable de la lesió tissular^{1,7}.

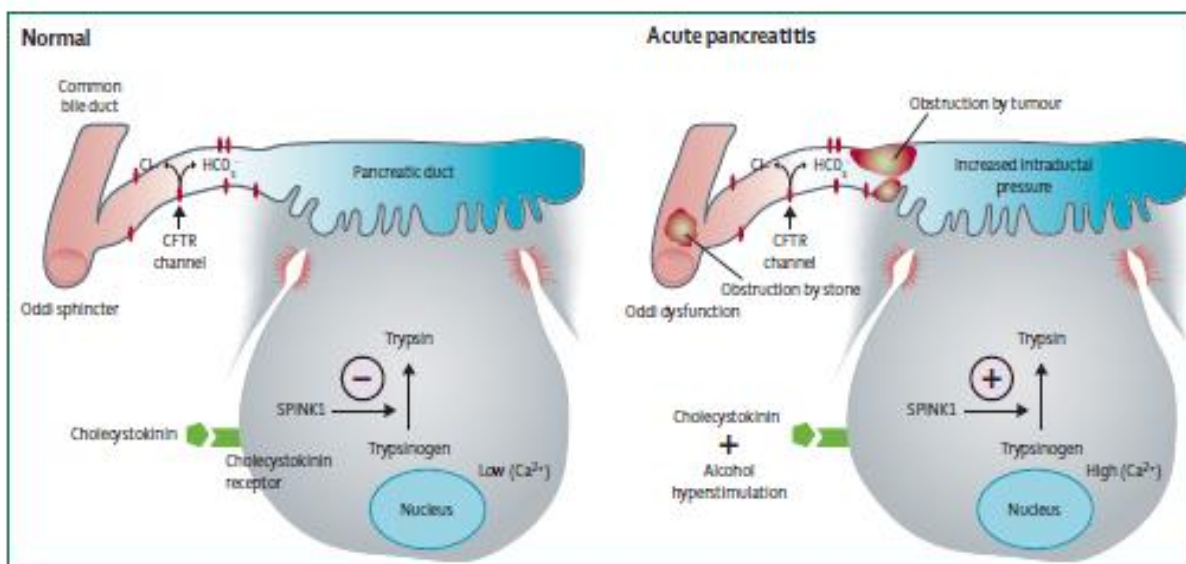


Figure 1: Pathophysiology of acute pancreatitis

L'alcohol pot induir a la no-inhibició de l'activitat de la tripsina (que també podria alterar-se per mutació genètica o per absència de funció del gen SPINK1) tot anul·lant la funció d'aquest gen. Si a això s'hi afegeix una dificultat per eliminar la tripsina activa dels conductes pancreàtics (que també pot donar-se per mutacions genètiques del gen regulador de l'activitat transmembrana (CFTR) o per fibrosi periconducte en casos de pancreatitis crònica) el desenvolupament d'una PA és molt més fàcil¹. Es postula, també, un efecte tòxic de l'alcohol que afectaria a la motricitat de l'esfínter d'Oddi tot augmentant-ne el to i alterant la motilitat gastroduodenal afavorint així el refluxe duodenal pancreàtic. La toxicitat enòlica també afectaria al metabolisme cel·lular pancreàtic produint citotoxicitat a nivell estructural alterant els microtúbuls intracitoplasmàtics i produint radicals lliures que afavoreixen la fragilitat de la membrana cel·lular.

Així, si l'alcohol pot activar el tripsinògen de manera precoç afavorint l'autodigestió pancreàtica i disminueix el fluxe sanguini de la microcirculació es produirà anòxia tissular. També s'ha descrit una hiperestimulació de la cèl·lula acinar per l'alcohol i en conseqüència un augment de la concentració de proteïnes en el suc pancreàtic particularment la glicoproteïna 2 amb disminució de la producció de líquid i bicarbonat per part de l'epiteli ductal. Tot això provoca la formació de residus viscosos que oclueixen els ductus i condueixen a fibrosis¹⁷.

Altres teories apunten a que l'etanol causa la proliferació de les cèl·lules estrellades del pàncrees tot augmentant l'activació del sistema de la NADPH oxidasa cel·lular per l'estimulació, així mateix, del factor activador de les plaquetes (PDGF)⁶. La cèl·lula estrellada pancreàtica és l'encarregada de la regulació entre síntesi i degradació de la matriu extracel·lular que es necessita per mantenir l'arquitectura pancreàtica normal. Quan s'afecta aquesta cèl·lula, per efecte de l'alcohol, hi ha una alteració mitocondrial que altera aquest balanç entre síntesi i degradació que afavoreix la fibrosi pancreàtica. Això genera una inflamació pancreàtica com a resposta a l'estrés patit pel pàncrees que condueix a una fibrosi que és més franca en el cas de pancreatitis crònica d'origen enòlic.

Totes aquestes teories no estan acceptades per unanimitat, però, si més no, és un fil per estirar de cara a l'etiopatogènia de les PA enòliques^{6,7}.

Recents estudis postulen que l'alcohol provoca un augment de la permeabilització de la membrana mitocondrial afavorint l'apoptosi cel.lular i la mort de la cèl.lula pancreàtica³⁷.

Com a factors que ens podrien ajudar a predir un origen enòlic es descriuen l'edat inferior a 44 anys, una transferrina deficient en carbohidrats (CDT) (nivells de CDT > 17 U/L tenen una sensibilitat del 27% i una especificitat del 100% en detectar l'origen enòlic de les PA) i una activitat plasmàtica de la tripsina major de 152 U/L⁴⁹. El diagnòstic també pot orientar-se amb l'anamnesi, marcadors biològics d'alcoholisme i els eventuais signes morfològics de la pancreatitis crònica. En una TAC abdominal es pot apreciar un pàncrees heterogeni, d'aspecte lobular i presència de microcalcificacions. Ocasionalment apareix el conducte de Wirsung dilatat, càlculs intracanaliculars i quistes de més de 3 mm.

S'ha demostrat que quan s'associa a tabaquisme el risc de PA augmenta per causa de l'estrés oxidatiu del pàncrees i la subsegüent lesió cel.lular⁴. I l'associació PA-tabac és dosi-depenent.

Les PA alcohòliques afecten més als homes que a les dones (3:1) i la majoria d'aquests pacients, desenvolupen lesions funcionals i estructurals irreversibles al pàncrees (com s'acaba de descriure) evolucionant a pancreatitis crònica¹¹. Moltes vegades la presentació inicial ha sigut més perllongada en el temps, passant desapercibuda i per tant el temps d'evolució és difícil de saber. La mortalitat sembla disminuïda en relació a les PA litiàsiques, potser per presentar-se en edats més joves³⁹.

Els pacients alcohòlics, per sumar a tot això, tenen una hemoconcentració que empitjora la circulació pancreàtica i això pot empitjorar una necrosi

pancreàtica, a més els alcohòlics tenen tendència a ser homes i els homes tenen un hematòcrit més alt que les dones, i en tercer punt, l'alcohol té un efecte diürètic que ajuda a depleccionar el volum intravascular abans de l'inici dels símptomes. Per afegir queda que l'alcohol és un vasodilatador que pot provocar una desregulació de la distribució sanguínia al pàncrees i que els pacients alcohòlics tendeixen a ser pacient que es cuiden poc i poc fets a anar al metge, pel que un dolor abdominal no els farà acudir al metge precoçment a no ser que aquest perduri massa o sigui invalidant⁹⁹.

També hi ha fàrmacs que provoquen **pancreatitis medicamentoses**, entre ells els antimetabòlics (els estrògens provoquen hiperlipidèmia induïda per l'hormona) i les sulfonamides (desenvolupen una vasculitis al·lèrgica). Altres fàrmacs que poden provocar PA (amb menys evidència científica, ja que només estan descrits alguns casos) són: amfetamines per via intravenosa, propoxifè intravenós, diazòxid, histamina, rifampicina, cimetidina, acetaminofen, opiàcis i cocaïna.

El **pàncrees divisum**, variant anatòmica congènita que resulta de l'absència de la fusió entre la part ventral i la part dorsal del pàncrees durant el desenvolupament embriològic, pot causar PA. En conseqüència, al conducte pancreàtic ventral (Wirsung) només hi drena el procés unciforme i la porció posteroinferior del cap del pàncrees a través de la papil·la major, mentre que el reste del pàncrees drena separatament mitjançant el conducte dorsal (Santorini) a través de la papil·la accessòria (menor). Això pot ocasionar una "estenosi" de la papil·la dificultant el drenatge de les secrecions pancreàtiques al duodè tot afavorint un augment de la pressió intraductal. Tot i així, el com un pàncrees divisum pot afavorir les PA és encara un altre tema controvertit. Però com que està descrit que una disfunció de l'esfínter d'Oddi pot afavorir un augment de

la pressió intraductal (pancreàtica o biliar) sembla que una anomalia anatòmica també podria actuar de la mateixa manera¹.

Altres causes de PA per obstrucció del flux de sortida del suc pancreàtic són: els **diverticles duodenals periampul.lars**, la **malaltia de Crohn duodenal**, els **coledococoles** o **wirsungocoles**, les **duplicacions duodenals i antrals**, les **disfuncions de l'esfínter d'Oddi**, l'**obstrucció de la nansa aferent després d'una gastrojejunostomia** i **paràsits** també poden ser causa de PA. Les neoplàsies primàries o metastàsiques que obstrueixin fragments del sistema ductal són responsables de l'1-2% dels atacs de PA.

Una altra causa de PA són els **tumors pancreàtics intraductals**, els anomenats tumors papil.lars mucinosos intraductals. El tumor o el moc produït pel tumor pot causar l'obstrucció dels conductes pancreàtics.

Els pacients a qui se'ls ha practicat en algun moment una **colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica**, associada o no a esfinterotomia, poden patir una PA inclús 30 anys després de la seva realització, segons descriu Freeman¹, en un 1-5% dels casos. Està clar, que després d'una esfinterotomia, el valor d'amilassèmia augmenta un 35-70% (per lesió i/o edema de la papil.la i per la injecció retrògrada de contrast al conducte pancreàtic), així, també és lògic pensar que augmenta el risc de PA (6%). La lesió mecànica o els efectes tèrmics de la papilotomia poden provocar lesió acinar. Està descrit un major risc en dones, joves i segons el número d'intents abans d'aconseguir la canalització de la papil.la o si es practica una manometria de l'esfínter d'Oddi. En un 0,03% dels casos, la CPRE diagnòstica s'associa a una pancreatitis severa que requereix intervenció quirúrgica i aquest percentatge augmenta a l'1% si s'ha practicat esfinterotomia.

És per això que en l'última revisió de les guies clíniques italianes (2010) no es recomana una CREP per l'estudi de l'etiologia de la PA i una manometria de

l'esfínter d'Oddi no està acceptada a la pràctica clínica europea pel risc de complicacions severes⁵⁵.

Altres causes menys freqüents són:

- L'**hiperlipidèmia** (3% de totes les PA, més freqüent a les poblacions índies de l'oest de Trinitat), sobretot si aquesta és congènita (hiperlipoproteinèmia tipus I, IV i V de Frederickson) i amb uns nivells de triglicèrids superiors a 1000 o 2000 mg/dL (sèrum lipèmic). Els nivells d'hiperlipèmia elevats ho són previs a la manifestació de la PA i aquests pacients acostumen a desenvolupar una pancreatitis crònica. El mecanisme pel qual l'elevació dels nivells circulants de triglicèrids pot causar una PA es desconeix, però una teoria seria una lipòlisi local amb alliberació d'àcids grassos lliures citotòxics. Per això, les recurrències podrien prevenir-se mitjançant un tractament destinat a evitar els pics de nivells sèrics de triglicèrids. Es descriu una associació amb la diabetis i els anticonceptius orals.
- Podem trobar-nos una **PA postoperatòria** en un pacient postoperat de cirurgia biliar, pancreàtica o post-gastrectomia (amb una incidència de PA del 0,2 al 0,8%) o postoperat de by-pass cardiopulmonar (amb una freqüència total de fins al 8%. És factor de risc el temps de clampatge cardiopulmonar que pot afavorir una isquèmia pancreàtica i la presència d'insuficiència renal preoperatòria, la hipotensió prequirúrgica i en relació a la quantitat de calci administrat). Les PA post-quirúrgiques s'associen a una elevada mortalitat (entre 35-50%).
- Estan descrites les **PA post-transplantament renal, cardíac o hepàtic**, del 2 al 9% als 6 mesos del postoperatori i amb una mortalitat del 20-70%. Aproximadament el 50% dels atacs de PA es produeixen després dels sis primers mesos de la operació. Els factors predisponents poden ser l'hiperlipidèmia, les infeccions virals, les vasculitis, el tractament immunosupressor (L-asparaginasa, azatioprina, esteroides) i l'hiperparatiroidisme secundari al transplantament renal.

- L'**insuficiència renal terminal** també és un factor predisponent de PA.
Els pacients amb diàlisi peritoneal tenen una incidència de PA del 0,03 pacients-any i els tractats amb hemodiàlisi del 0,01%.
- L'**hipercalcèmia** per se també pot ser causa de PA. La freqüència de pancreatitis en pacients amb **hiperparatiroidisme** ha estat estimada entre un 1,5 i un 19%. La PA és aguda i severa en un terç dels casos i crònica en la resta. L'hipercalcèmia causa lesions directes a les cèl.lules acinars i ductals del pàncrees amb formació de precipitats proteics intracanaliculars. Una concentració elevada de calci també activa el tripsinògen.
- Els **traumatismes abdominals** també poden causar PA, sobretot els penetrants, amb una incidència que arriba al 75% (amb un pronòstic determinat per la severitat de les lesions dels òrgans i vasos sanguinis propers), en front dels 25% de les PA post-traumatisme abdominal no penetrant (s'associa a lesions del ducte pancreàtic i contusió del pàncrees, amb la possibilitat de formació posterior de pseudoquistes i fístules). És més freqüent en nens i adolescents i es dona per la ruptura d'un ducte pancreàtic d'importància amb difusió retroperitoneal massiva de líquid pancreàtic que pot generar una forma greu de retroperitonitis amb necrosi tissular però no hi ha activitat enzimàtica augmentada intraglandular.
- Una **úlcerà pèptica** de cara posterior del bulb duodenal amb penetració a la cara anterior del pàncrees pot provocar lesions locals a la glàndula amb dolor i hiperamilasèmia però no acostuma a evolucionar a una pancreatitis franca.
- Dintre de les **PA causades per infeccions** trobem paràsits com l'ascariasis (*Ascaris Lumbricoides*, *Clororchis sinensis*, *Schistosoma Mansoni*) (freqüent a països com la Índia) que migren a través dels conductes biliars i pancreàtics; micoplasma; virus com les paperes, el virus Coxsakie, l'hepatitis A, B, no A, no B i el citomegalovirus; bacteries com la *Salmonella typhy*, *Campilobacter Jejuni* i M.

Tuberculosis; i dintre de les PA en pacients amb SIDA, la principal causa també en són les infeccions: citomegalovirus, cryptococ, toxoplasma gondii, cryptosporidium, mycobacterium tuberculosis i complexe M. Avium (però és freqüent la troballa de mutacions en els gens SPINK1 i CFTR en pacients HIV positius afectes de PA).

-Altres etiologies: **toxines** (organofosforats, picada d'escorpí*), **colagenosis** (lupus eritematós sistèmic, púrpura trombòtica trombocitopènica), **porfiria aguda intermitent**, pancreatitis hereditària, **hemocromatosi**, **mieloma múltiple** i **sarcoïdosi**.

* a l'Índia Occidental, la picada de l'escorpí Tityus trinitatis s'associa al desenvolupament de PA lleu en un 50% dels casos. El mecanisme d'acció és un augment de l'alliberació d'acetilcolina per les neurones colinèrgiques post-ganglionars, el que suggereix que el tractament amb agents anticolinèrgics podria ser beneficiós.

-I sempre queden alguns casos etiquetats com de causa "**idiopàtica**" (10-20%) que en un 50% són per microcàlculs vesiculars detectats per examen microscòpic de la bilis extreta per sondatge duodenal.

A la literatura mundial i a les Guies Clínicas i Conferències de Consens es descriuen situacions en relació a una pancreatitis aguda greu, que acostumen a comportar un factor de risc de mal pronòstic^{26,27,28} per la seva evolució:

1. L'**obesitat**^{5,13,29} (IMC>30) s'ha descrit com un factor de risc de desenvolupar una PA més severa^{65,66}. Diversos estudis demostren que les complicacions majors són més freqüents i severes en pacients obesos. Hi ha varies hipòtesis per explicar aquesta evidència⁴³:

a. Els pacients obesos tenen una probabilitat augmentada de patir PA, el greix està en relació als triglicèrids i aquests també poden provocar PA. També hi ha citocines com les adipocines que estan en relació amb l'IMC i les PA severes⁴⁴.

- b. Els pacients obesos tenen una acumulació major de greix intra i peripancreàtic on la necrosi sovint es localitza.
- c. Aquest augment del greix de dintre i del voltant del pàncrees pot estar ple de cèl.lules inflamatòries que podrien explicar l'alta incidència de PA i necrosi en pacients obesos.
- d. Una disfunció hepàtica associada amb l'obesitat podria augmentar la resposta inflamatòria sistèmica tot alterant la detoxificació dels mediadors inflamatoris⁴⁴.
- e. Una alteració en la ventilació/perfusió pulmonar pot comportar una hipòxia que pot comprometre el fluxe pancreàtic podent reduir l'oxigenació i afavorir encara més la lesió pancreàtica.

Un estudi publicat per un grup mexicà⁴² descriu que l'obesitat abdominal segons la circumferència de la cintura abdominal (tant el greix subcutani com l'intraabdominal) és un millor predictor del desenvolupament de la PA severa que l'IMC.

En canvi, a Europa i a EEUU s'ha trobat que hi ha un major impacte negatiu en el pronòstic i la progressió de la severitat de la PA en els pacients obesos⁴⁹. El número de pacients amb severa PA amb abscess i el número de morts són significativament més altes en pacients amb PA que són obesos i sobretot amb aquells amb un IMC ≥ 30 Kg/m² (nivell 1c-2c de recomanació)⁴⁹. Això s'explica per un augment de les complicacions locals causada per l'obesitat i pel l'elevada probabilitat de complicacions respiratòries.

La qüestió de com el teixit gras interactua amb la resposta immunitària per ajudar a empitjorar la gravetat de les PA planteja noves vies d'estudis.

En una revisió publicada al Juny del 2010 per un grup de Pittsburgh⁴³, hi ha varies citocines (adipocines: adiponectin, leptin, visfatin, resistin i altres relacionades amb el MCP-1, TNF- α i IL-6) que es produeixen i s'alliberen en proporció a la quantitat de teixit adipós visceral que hi ha al cos. Segons aquests mateixos autors, els nivells en sèrum d'adiponectina en pacients amb PA severa

es correlacionen inversament amb l'IMC. Altres grups expressen resultats semblants: en murins, l'adiponectina es troba disminuïda en els obesos ja que els receptors de les adiponectines (AdipoR1) també es troben disminuïts.

Un grup espanyol de patologia experimental⁴⁴ refereix que la necrosi grassa apareix en el context d'una PA severa a conseqüència de l'alliberació d'enzims lipolítics, però la seva potencial actuació en la progressió de la malaltia no queda clar. In vitro s'ha comprovat que la necrosi grassa activa els macròfags peritoneals, i que àrees mesentèriques amb necrosi grassa alliberen nivells significativament majors de TNF α al torrent circulatori en comparació amb els nivells dels vasos sanguinis que drenen àrees sense necrosi.

El que sí sembla evident és que la inflamació del teixit gras és un procés secundari en una PA i que contribueix a generar mediadors que poden induir a la resposta inflamatòria sistèmica.

De moment es desconeix si hi ha alguna teràpia per bloquejar els efectes d'aquestes citocines però saber l'alt risc que representen en pacients obesos ens pot ajudar en el maneig terapèutic.

L'obesitat i/o el sobrepès també són un factor de risc per les PA alcohòliques.

2. L'edat ≥ 70 anys és un factor de risc independent per la mortalitat en pacients amb PAG. En canvi, no és un factor de risc de desenvolupar un fracàs orgànic, ni necrosi pancreàtica ni d'afavorir una diabetes mellitus en aquest grup d'edat⁴¹.
3. Durant l'embaràs pot produir-se una PA (coexisteixen embaràs i colelitiasi en un 90% dels casos³⁹) i es produeix sobretot en el tercer trimestre i el puerperi. Pot associar-se també a una hiperlipèmia (fetge gras agut de l'embaràs) pel que el risc de PA augmenta durant l'embaràs.

4. En relació a la **Síndrome de Reye**⁴⁰. N'hi ha pocs casos descrits, apareix en nens petits i és ràpidament mortal, podent-se associar a insuficiència renal i coagulació intravascular disseminada.
5. Associada a un brot d'**hepatitis viral**.
6. L'**hipotensió sistèmica severa** pot provocar angeítis i embòlies de colesterol al pàncrees tot elevant els valors de l'amilasèmia.
7. En els casos de pancreatitis agudes severes (com en molts pacients greus de les unitats de crítics) es manifesta una **alteració tiroïdal**, de vegades amb baixada de la T3 i d'altres de la T4, totes elles sense manifestacions clíniques. S'orienta la situació com una "malaltia en relació a la inhibició de la TSH pituïtària" en malalts crítics.
8. En els pacients amb PA hi pot haver una **hiperglicèmia** o diabetes mellitus, no perquè aquesta en sigui un factor desencadenant però sí que per la seva associació amb l'obesitat afavoreix un curs més tòrpida de la PA. La diabetis pot aparèixer com a conseqüència de les alteracions del pàncrees exocrí durant una PA, degut a una alteració en la secreció d'insulina, un augment de les contraregulacions hormonals o una disminució de la utilització de la glucosa pels teixits perifèrics. Una elevació dels nivells de glucosa en sang s'associa amb una PA més severa i constitueix un factor de pitjor pronòstic. Alguns pacients són donats d'alta amb diabetis mentre que altres la desenvolupen durant el primer any següent, sense saber-ne els factors que ho portaran a terme.
9. **Disminució del pH gàstric intramucós**⁴⁹. La reducció del volum plasmàtic circulant a l'inici de la PA i la hipotensió arterial fan disminuir el pH gàstric intramucós. Aquesta teoria es basa en un estudi publicat al British Journal of Surgeons al 1997 on mesuraven el pH amb un

tonòmetre insertat transnasal i ho feien entre les 12 i les 48 hores de l'inici de la PA. En aquest estudi es deia que hi havia una probabilitat de mortalitat augmentada en els pacients que tenien un pH més baix en les primeres 48 hores, amb un pH de 7,25 de valor de punt de tall. També es manifesta una correlació significativa entre la disminució del pH i els nivells de citoquines en sang i que el pH no pot ser utilitzat per diferenciar PA lleu de PA greu.

4. Anatomia patològica.

L'aspecte morfològic de les PA no orienta cap a una etiologia concreta, les lesions anatomopatològiques són l'edema, l'hemorràgia i la necrosi.

La PA edematosa acostuma a localitzar-se i a iniciar-se al cap pancreàtic, cursant amb un edema intersticial difús, congestió vascular, infiltració leucocitària i algun focus de necrosi grassa. També pot observar-se afectació peripancreàtica en forma de fenòmen inflamatori i col·leccions líquides en estructures adjacents al pàncrees. Després de l'episodi agut acostuma a haver-hi una restitució completa de la glàndula i de les estructures adjacents.

La PA necrohemorràgica es manifesta com zones nodulars situades als espais interlobulars (citoesteatonecrosi) entre zones vermell fosc corresponents a àrees de necrosi. Si l'hemorràgia és molt intensa, la glàndula és un gran hematoma amb infiltracions hemàtiques subcapsulars i a l'espai retroperitoneal, l'arrel del mesenter i el mesocolon. La necrosi pancreàtica, que no acostuma a afectar tot el pàncrees uniformement, pot estratificar-se en tres nivells segons l'extensió: menys del 30%, del 30 al 50% i més del 50% de la totalitat del pàncrees.

5. Manifestacions clíniques.

El símptoma bàsic és el dolor abdominal, present en més del 90% dels pacients. Sol presentar-se des de l'inici amb intensitat creixent o de forma brusca, en general relacionat amb una ingesta prèvia copiosa de menjar o alcohol. És un dolor constant, sord, localitzat a epigastri, periumbilical, irradiat a ambdós hipocondris, a l'esquena, tòrax i porció inferior de l'abdomen. Característicament, el dolor sol ser més intens en decúbit supí i amb freqüència s'alleugereix quan el pacient s'asseu amb el tronc flexionat i els genolls encongits.

El dolor pot associar-se a nàusees i a vòmits (alimentaris o biliosos) que, sobretot en la gent gran, poden provocar deshidratació per la seva persistència i intensitat. Si són vòmits hemàtics (molt menys freqüentment) són signe de gravetat i mal pronòstic, per associar-se des de a un Síndrome de Mallory-Weiss, a un ulcus d'estrés, una ruptura de varices esofàgiques o gàstriques (PA enòliques), fins a una trombosi de la vena esplènica degut al procés inflamatori pancreàtic.

A l'exploració, el pacient està angoixat, taquicàrdic, amb febrícula, taquipnea amb respiració superficial, hipotensió i en ocasions amb agitació. L'icterícia és poc freqüent i si apareix és per edema i inflamació del cap de pàncrees que comporta compressió del colèdoc intrapancreàtic. La identificació d'un xoc hemodinàmic no és infreqüent (30-40% dels casos) i apareix per diversos factors associats: hipovolèmia causada per l'exsudació de plasma a l'espai retroperitoneal, l'acúmul de líquid a un intestí atònic, els vòmits... tot plegat per l'efecte de la inflamació local pancreàtica amb afectació de l'arrel del mesenteri del budell prim i del colon o a una peritonitis química que fa reacció intestinal en forma d'ili paralític.

L'exploració abdominal habitual mostra un abdomen distès i dolorós però podem trobar des d'un abdomen tou amb dolor epigàstric a un abdomen més distès i dolorós difusament amb empastament i defensa a l'epigàstric i a ambdós hipocondris i inclús a la fossa ilíaca dreta (en els casos més severes). De

vegades no trobem un abdomen amb la irritació peritoneal clàssica, posant de manifest l'afectació retroperitoneal del procés. En les PA necrohemorràgiques trobem els signes de Grey Turner i de Cullen que es descriuran posteriorment.

A l'exploració pulmonar podem trobar signes de vessament pleural esquerre i hipoventilació de les dues bases pulmonars.

6. Diagnòstic de la PA.

La sospita diagnòstica comença pel tipus de dolor abdominal associat o no a vòmits i per l'estat hemodinàmic del pacient. L'exploració física ens pot ajudar a l'orientació clínica tal i com s'ha explicat en el capítol anterior.

En casos greus poden aparèixer els signes de Cullen (equimosi periumbilical) i de Grey-Turner (equimosi dels flancs) per progressió dels exsudats pancreàtics pel lligament falciforme i pel retroperitoneu. Aquests exsudats poden també afectar la zona del diafragma i produir dolor amb les respiracions profundes afavorint la respiració superficial que més endavant pot comportar atelectàsies, pneumònies i insuficiència respiratòria.

En una PA, les cèl·lules acinars pancreàtiques alliberen dos enzims pancreàtics fàcils de quantificar amb una extracció sanguínia bàsica (amilasa i lipasa) que poden detectar-se en sang i en orina i la seva concentració elevada ens ajuda en el diagnòstic.

En el cas de l'**amilasa**, una concentració en sèrum tres vegades per sobre del valor normal és diagnòstic de PA. La concentració d'amilasa augmenta en sèrum poques hores després de l'inici dels símptomes i retorna al seu valor normal al cap de 3-5 dies. Degut a que l'amilasa té una fracció d'excreció molt elevada, amb una vida mitja de 130 minuts, no té un significat pronòstic de severitat, només una capacitat diagnòstica. Però, pot ser normal en un 19% dels casos de PA i pot estar alterada en condicions normals en casos de macroamilasèmia, en patologies de la glàndula salival, en traumatismes cerebrals, grans cremats o pacients en xoc, així com en patologies inflamatòries extrapancreàtiques abdominals (apendicitis aguda, colecistitis o colangitis aguda, coledocolitiasi, oclusió o isquèmia intestinal, úlcera pèptica perforada, dissecció d'aneurisma d'aorta, trauma abdominal, en malalties ginecològiques com l'embaràs ectòpic, en la insuficiència hepàtica o en la insuficiència renal). Així, l'amilasa és molt sensible però al mateix temps molt inespecífica i no es correlaciona el grau d'elevació amb la gravetat de la PA. També es poden

detectar els valors d'amilasa en orina, la seva elevació persisteix més temps que l'amilasa sèrica (7-10 dies). Una insuficiència renal pot alterar-nos els valors reals d'amilasèmia.

Està descrita la determinació de les **isoamilases** de l'amilasa, dues fraccions enzimàtiques d'origen diferent: la isoamilasa P es produeix nomès al pàncrees mentre que l'isoamilasa S s'origina a la resta dels òrgans. Mitjançant tècniques d'electroforesi s'aconsegueixen diferenciar tres subtipus d'isoamilases S i tres subtipus de P. De totes elles, la fracció P3 és la que apareix de forma quasi constant en les PA i està pràcticament absent en la resta d'abdomens aguts d'altres etiologies⁴⁵.

La concentració en sèrum de la **lipasa** es manté elevada durant més temps i ens ajuda en el diagnòstic d'aquelles PA de més temps d'evolució (mentre que la vida mitja de l'amilasa és de 48h, la de la lipasa ho és de 5 a 8 dies). La lipasa és més sensible i específica per la seva elevació més perllongada, però ni l'una ni l'altra no tenen valor pronòstic en la pancreatitis aguda. La lipasa té l'avantatge que no s'eleva en situacions com la parotiditis o l'embaràs ectòpic (descartant-se alguns falsos positius) però també s'eleva en processos com la patologia biliar, apendicitis, trombosi mesentèrica, úlcera perforada o oclusió intestinal⁴⁵.

Amb les noves tècniques de radioimmunoanàlisi es podria detectar la tripsina o l'elastasa sèrica ja que nomès s'originen al pàncrees, millorant així el diagnòstic de les PA. L'inconvenient és que són tècniques cares i que requereixen un llarg període d'incubació de la mostra, pel que no són útils per la urgència diagnòstica habitual.

En una PA, una concentració sèrica d'ALT per sobre de tres vegades el seu valor normal en un pacient sense antecedents d'alcoholisme i sense una transgressió alcohòlica és predictiva al 95% de PA biliar^{13,19}.

Com a factor de risc de gravetat també s'ha postulat l'**hemoconcentració** (un hematòcrit per sobre de 44% és un indicador de necrosi pancreàtica¹³) a conseqüència de la pèrdua de plasma a l'espai retroperitoneal i a la cavitat peritoneal, la deshidratació produeix l'hemoconcentració. Podria ser un bon predictor del risc de mortalitat, sobretot si es troba per sobre del 47% en les primeres 24 hores: indica alta probabilitat de necrosi pancreàtica i de desenvolupar fracàs multiorgànic, amb una sensibilitat del 81% i una especificitat del 88%⁴⁹.

Altres alteracions analítiques són: hipocalcèmia (es desconeix la seva patogènia; clàssicament es creia que l'hipocalcèmia era per saponificació del calci per les grasses hidrolitzades per la lipasa durant el procés inflamatori de la PA, avui es demostra que en les PA es redueix la secreció d'hormona paratiroidea), hiperbilirrubinèmia, augment de fosfatasa alcalina, disminució de l'albumina sèrica de fins a ≤ 30 g/L i hipertrigliceridèmia (amb nivells d'amilasèmia falsament normals). Els nivells de PCR i LDH durant els primers tres o quatre dies ens permeten predir la progressió de la pancreatitis a episodis més greus, amb una certesa aproximadament, del 85% (se'n parlarà més endavant més extensament).

És important identificar aquells pacients amb colangitis associada, pacients amb dolor abdominal epigàstric, amb valors d'amilases i/o lipases per sobre dels valors de referència, amb nàusees i vòmits, amb alteració de les transaminases (quadre clínic compatible amb una pancreatitis aguda) i que a més presenten febre amb calfreds, augment de la bilirrubina (icterícia) (Tríada de Charcot) i sobretot si presenten obnubilació i signes de xoc sèptic (Pèntada de Reynolds). Sota aquestes manifestacions caldria realitzar una ecografia abdominal per detectar l'existència d'obstrucció biliar i/o inclús complicacions de la colangitis com podrien ser abscessos hepàtics. En el cas d'evidenciar obstrucció biliar per coledocolitiasi caldria valorar la realització de colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica precoç associada probablement

a esfinterotomia i neteja de la via biliar. És aquest el cas ideal i acceptat arreu per a la realització d'una CREP.

En tot pacient ingressat sota la sospita diagnòstica de PA hem de realitzar una radiografia de tòrax i abdomen de manera rutinària per tenir-les de patró de base i per excloure altres patologies.

Una **radiografia simple d'abdomen** només ens servirà per observar una nansa de budell prim sentinella o un ili paralític (sobretot en PA greus) o per excloure altres causes de dolor abdominal: ens pot ajudar a descartar un pneumoperitoni secundari a una perforació per víscera buida o l'engruiximent i la "impressió de dit polze" a la paret intestinal associada a la isquèmia intestinal.

S'han descrit algunes troballes radiològiques que ens poden ser d'utilitat en cas de PA:

- Ili regional (41%)
- Dilatació colònica (22%)
- Borrament de les vores del psoes (19%)
- Densitat augmentada a l'epigastri (19%)
- Augment de la separació gastrocòlica (15%)
- Distorsió de la curvatura major gàstrica (14%)
- Ili duodenal (11%)
- Vessament pleural (4%) (en radiografia de tòrax o d'abdomen)
- Calcificacions pancreàtiques (3%)
- Un o més dels signes anteriors (79%)

En una **radiografia simple de tòrax** es pot mostrar una elevació d'un hemidiafragma, embassament pleural o infiltrats pulmonars.

L'**ecografia**³⁸ ens pot servir per detectar l'edema, zones de parènquima amb àrees de necrosi o presència de líquid abdominal i peripancreàtic lliure i així confirmar el diagnòstic, però la glàndula només és visible adequadament en un 25-50% dels casos, degut a l'ili paralític secundari a la inflamació pancreàtica. El gas intestinal habitualment no ens deixarà veure la cel.la pancreàtica i les seves probables zones hipoecogèniques amb reforç posterior, tot i això, en alguna ocasió s'ha descrit com a prova diagnòstica útil comparable al TAC en mans expertes³⁸. Si es pot visualitzar l'àrea pancreàtica, s'observarà un augment difús del tamany pancreàtic, amb pèrdua dels límits de la glàndula amb desaparició de la interfase amb vasos i òrgans veïns, compressió de la vena esplènica i sobretot la seva utilitat és per l'avaluació i el diagnòstic de la patologia biliar associada i pel seguiment d'algunes complicacions (pseudoquistes, col.leccions, trombosi o pseudoaneurisma de la vena esplènica o mesentèrica...).

La **TAC abdominal dinàmica** es tracta de la tècnica "gold estàndard" (87-90% de sensibilitat i 90-92% d'especificitat) per detectar la malaltia i les complicacions, col.leccions o necrosi pancreàtica i calcular el grau de severitat radiològic de la PA. També permet dirigir procediments invasius com la punció aspiració percutània que ens pot donar informació diagnòstica o proporcionar opcions terapèutiques. La tècnica consisteix en l'administració de contrast oral i intravenós. El propòsit d'administrar contrast és per poder identificar les àrees de necrosi pancreàtica. L'edema pancreàtic (pancreatitis intersticial) té una morfologia microvascular normal i la glàndula apareix ben definida i ben realçada. En la pancreatitis necrotitzant hi ha una alteració en la microcirculació que es transmet a la imatge de la TAC com àrees del parènquima pancreàtic on no hi ha realçament amb el contrast administrat. Petites àrees que no es realcin poden significar que hi ha col.leccions líquides intraparequimatoses, però àrees grans de no realçament signifiquen sense dubte que hi ha necrosi pancreàtica. La TAC dinàmica és la mètode estàndard pel diagnòstic no invasiu de necrosi pancreàtica, amb una exactitud del 90% quan hi ha més del 30% de necrosi.

Aproximadament el 50% de les PA tenen alteracions en la TAC realitzada en les primeres 72 hores, però dintre de les PA edematoses, el 28% tenen unes imatges pancreàtiques normals.

Al 1994, Rotman descriu, en un estudi multicèntric, quinze variables que individualment són predictives respecte el risc de mort del pacient, d'entre les quals les més importants des de l'anàlisi multivariat són:

- Falta de reforç del cap i istme pancreàtic
- No visualització de la vena porta i/o vena esplènica
- Col.leccions en l'espai pararenal
- Col.leccions en el mesenteri
- Col.leccions al mesocolon
- Col.leccions a la pelvis
- Presència de líquid a la cavitat abdominal

La **ressonància magnètica** identifica millor la necrosi i les col.leccions líquides que la TAC⁷⁶ però és de més difícil disponibilitat ja que no està a l'abast de tots els centres actualment. És útil per valorar la severitat de la PA i la via biliar (nivell de recomanació 2b)⁴⁹. És una prova que requereix un estudi més llarg en el temps i estem parlant de pacients greus, a la UCI, monitoritzats, als quals per tot l'aparatatge que porten no es poden col·locar dintre el sistema de ressonància o perquè no s'hi poden estar el temps necessari per seu mal estat de base (en aquest tipus de pacients es necessita la possibilitat de fer una exploració complementària ràpida, eficaç i eficient). Per un bon estudi volumètric pancreàtic cal un estudi amb Gadolini, que és un contrast no iodat. Un inconvenient per la seva administració és la insuficiència renal que pot acompanyar als pacients amb PA. Amb un filtrat glomerular < 30 està contraindicada la administració de gadolini ja que la funció renal podria empitjorar i sense ell tampoc es reconeix bé la necrosi pancreàtica. Diferents estudis han comparat el TAC inicial amb la ressonància inicial però no s'ha pogut establir que la ressonància ofereixi cap benefici.

En resum, com a avantatges de la ressonància:

- Menys nefrotoxicitat del contrast
- No exposició radiològica
- Permet l'avaluació de la lesió del conducte pancreàtic
- Dóna informació sobre l'arbre biliar
- Permet identificar l'etiologia

Com a desavantatges:

- No es poden introduir objectes de metall a l'àrea de l'escànnig
- No es permet un respirador
- Procediments llargs
- No es pot fer un canvi en un aparell de perfusió contínua fins al final de l'exploració.

7. Criteris de gravetat o pronòstics de les PA

La predicció de la severitat de la PA va ser descrita per Ranson al 1974. Des de llavors s'ha intentat buscar un sistema de "scoring" o un bon marcador clínic, bioquímic o radiològic que pugui seleccionar aquells casos més greus des de l'ingrés¹⁵.

Un criteri pronòstic ha de poder predir la forma clínica de la PA (lleu o greu) el més precoçment possible (a poder ser durant les primeres 24 hores), amb paràmetres senzills d'obtenir i amb elevada eficàcia, és a dir, amb una mínima quantitat de falsos positius i falsos negatius^{20,48}. Per tant, amb l'orientació clínica segons els criteris d'Atlanta d'una PA una predicció precoç de la severitat de la malaltia és un dels objectius dels metges que l'han de tractar⁵⁶. Amb una estadificació precoç de la PA es pot optimitzar el tractament amb l'objectiu de reduir la morbiditat i la mortalitat de la PA i prevenir la disfunció d'altres òrgans (nivell de recomanació A)⁵⁹. Cal identificar els pacients tributaris de ser tractats en una unitat de cures intensives amb la finalitat de racionalitzar els recursos assistencials.

Les guies clíniques^{27,28,29,49} d'arreu del món asseguren que la valoració de la severitat de les PA a través d'uns "scores" o sistemes d'avaluar la gravetat és de vital importància per optimitzar el tractament i l'evolució de les PA^{58,59}. Els "scores" que s'utilitzen habitualment es basen en puntuacions clíniques, radiològiques i analítiques però encara no s'ha trobat el sistema perfecte^{64,67}.

Habitualment es descriu l'APACHE II, la PCR i l'índex del TAC.

7.1 Criteris radiològics

Les guies clíniques d'arreu del món estan d'acord en que la presència de necrosi pancreàtica i l'extensió dels canvis inflamatoris locals es correlacionen amb la severitat (complicacions posteriors i pronòstic) de la PA (nivell d'evidència A)^{49,61}.

La realització de la tomografia i l'estadiatge que se'n desprèn és predictor de la severitat i de l'evolució de la malaltia⁶² i també ens permetrà el seguiment radiològic i la identificació precoç de complicacions locals (és el "gold standard" per avaluar les complicacions locals, sobretot la necrosi glandular i la seva extensió⁶³). Per això, en el moment actual, la considerem la tècnica d'elecció pel diagnòstic radiològic de PA, sobretot de les greus^{15,18}.

En aquesta línia, és cabdal el diagnòstic precoç de la **necrosi pancreàtica**, la presència de la qual serà predictora de la mortalitat i morbiditat d'aquest grup de malalts ja que la necrosi està en relació a la durada de l'estada hospitalària i de les complicacions locals o sistèmiques^{18,61,62,63}.

De les troballes radiològiques se'n descriu un **grau de severitat de Balthazar**⁶¹, descrit per primera vegada al 1985 per Balthazar i que classifica les PA en cinc graus en funció del tamany, contorn, densitat i existència de malaltia pancreàtica o peripancreàtica. En aquell moment ja es parla (estudi de 83 pacients) que la TAC inicial classifica als pacients en graus de severitat que es poden correlacionar amb l'evolució clínica de les PA, amb les complicacions i la mortalitat. També valora si hi ha necrosi pancreàtica tot administrant contrast intravenós i se n'estima el tant per cent; i de la suma de les puntuacions del grau de Balthazar i del percentatge de necrosi se'n desprèn un índex de severitat per TAC, descrit al 1990^{61,68,75}. Una TAC simple permet avaluar els canvis inflamatoris pancreàtics i peripancreàtics, però per un diagnòstic acurat de la presència de necrosi pancreàtica es requereix una TAC amb contrast intravenós^{18,57,61,62}, el qual pot provocar efectes adversos i agreujar la funció

renal, que ja pot estar alterada per la mateixa PA (nivell d'evidència A). Per tant, s'administrarà contrast quan els desavantatges són inferiors a la informació que se n'obtindrà del TAC amb contrast. La TAC pot valorar també pseudoaneurismes, drenatges....

La sensibilitat i especificitat de la TAC dinàmica pel diagnòstic d'una PA és del 80% i 98% respectivament, detectant necrosi pancreàtica amb una sensibilitat del 50-100% i la infecció de la necrosi en un 25-50%. La seva sensibilitat és directament proporcional al percentatge de necrosi ja que amb el 30% de necrosi la sensibilitat és quasi del 100% disminuint al 50% quan el percentatge de necrosi és menor del 30%¹⁸.

- ◆ Taula 1. Grau tomogràfic de gravetat de Balthazar. Tradueix inflamació pancreàtica o peripancreàtica⁶².

Grau de Balthazar	Descripció radiològica	Puntuació
A	Pàncrees normal	0
B	Augment del tamany pancreàtic, focal o difús	1
C	Augment del tamany pancreàtic i afectació del greix peripancreàtic	2
D	C + Col.lecció líquida única mal definida	3
E	D + Dues o més col.leccions líquides mal definides o bé presència de gas pancreàtic o retroperitoneal (pancreatitis enfisematosa)	4

- ◆ Taula 2. Percentatge de necrosi pancreàtica.

% necrosi	Puntuació
0	0
< 30%	2
30-50%	4
> 50%	6

♦ Taula 3. Índex de TAC i relació amb la morbi-mortalitat⁶¹.

L'índex de TAC (ITC) es calcula sumant la puntuació del grau tomogràfic de Balthazar més la puntuació del percentatge de necrosi. La suma de puntuacions (de 0 a 10) serà l'ITC i té el potencial de predir l'índex de complicacions infeccioses i la mortalitat⁶¹.

Suma de puntuacions	Morbilitat	Mortalitat
0 - 3	8%	3 %
4 - 6	35%	6 %
7 - 10	92%	17%

Hi ha diferents articles publicats des de 2004 (de Mortelet)⁷⁵ i fins a 2011 (de Bollen)⁶⁸ on es compara l'ITC amb un índex de TAC modificat (que incorpora complicacions extrapancreàtiques i simplifica l'avaluació de l'extensió de la necrosi pancreàtica -sense necrosi, $\leq 30\%$ o $> 30\%$ - i de la inflamació peripancreàtica -presència o absència de líquid peripancreàtic). Mortelet assegurava que utilitzant l'índex de TC, no hi havia diferències entre la morbi-mortalitat i la mortalitat entre els pacients amb 30-50% de necrosi i aquells amb més del 50% de necrosi i que hi havia variabilitat entre observadors en definir el percentatge de necrosi. Aquesta observació, ja del propi Balthazar, fa plantejar si aquesta categoria específica entre percentatges de necrosi és necessària. Mortelet assegurava que l'índex de TC simplificat es correlacionava millor amb l'estada hospitalària i la probabilitat de desenvolupar fracàs multiorgànic i era menys variable entre els diferents observadors. Al 2006, Calculi⁸⁸ publicava un estudi comparant l'índex de TC de Balthazar amb l'índex de TC modificat de Mortelet, concluint l'estudi dient que l'índex de TC modificat es correlaciona millor amb l'evolució de la PA. Però al 2011, Bollen assegurava que no hi ha cap raó per canviar l'estadificació de l'ITC habitual ja que el modificat no aporta cap benefici.

El que sí sabem clarament és que la relació entre les complicacions locals, sistèmiques i la mortalitat i l'índex de TAC està confirmada en molts estudis^{69,70,71,72,73,74}.

Hi ha controvèrsia en relació al moment ideal en el curs de les PA per fer el TAC i estadiar la severitat de la malaltia. Molts autors accepten la realització d'una TAC inicial però sense definir clarament en quin moment des de l'inici dels símptomes és més útil (es decriu un ampli ventall entre les 48 hores i els 10 dies). Per una banda, està descrit que fins a les 72 hores de l'inici dels símptomes les àrees de necrosi no estan ben delimitades, pel que hi ha autors que opinen que fer la TAC just a l'ingrés pot infraestimar les lesions pancreàtiques i per tant, la gravetat. Per altra banda, hi ha qui creu que la necrosi es desenvolupa els primers 2-4 dies després de l'inici dels símptomes (d'entre ells, Casas et al.¹⁸) i que rarament progressa, pel que seria clarament avantatjós conèixer l'abast de la lesió el més aviat possible per poder detectar aquells casos més greus i tractar-los correctament en una unitat de crítics.

Les guies clíniques de la Societat Britànica de Gastroenterologia (Gut 1998)⁸⁹ recomanen una TAC dinàmica amb contrast en les PAG i que s'hauria de fer entre el tercer i el desè dia de l'inici dels símptomes. Això ho basen en la teoria descrita que la necrosi pancreàtica no és evident en el moment del diagnòstic i les àrees de necrosi no estan ben delimitades pel que fer la TAC just a l'ingrés podria infravalorar les lesions pancreàtiques i per tant, la gravetat. Segons aquestes guies clíniques britàniques, la TAC feta entre els dies descrits és capaç de diagnosticar la necrosi pancreàtica en el 100% dels casos (nivell d'evidència 1b-2b)⁴⁹.

Per altra banda, alguns estudis europeus reporten que la TAC dinàmica feta a l'ingrés (36-48h) ja és útil per valorar la severitat de la PA⁴⁹. Estudis japonesos també estan d'acord amb aquesta idea⁴⁹.

Al 1988 en un article publicat a l'American Journal of Surgeons⁹⁰ ja s'apuntava la idea del TAC realitzat a les primeres hores d'ingrés i al 1994, en un article de Rotman⁹¹ et al també es defensava que segons les troballes del

TAC inicial es podria fer una previsió acurada de l'evolució de la PA. En un article del Pancreatology 2010 ("Practical Guidelines for Acute Pancreatitis") de l'Associació Italiana de l'Estudi del Pàncrees continuen recomanant la realització del TAC a les 48-72 hores d'ingrés⁵⁹.

Dels autors que defensen la TAC abdominal a l'ingrés, hi ha Darío Casas, radiòleg de l'Hospital Germans Trias i Pujol¹⁸, autor d'un article del 2004 a l'AJR: Prognostic Value of CT in the Early Assessment of Patients with Acute Pancreatitis. Casas perseguia l'objectiu de determinar si la TAC precoç (a l'ingrés) era eficaç per avaluar el pronòstic de la PA, avaluar si la necrosi pancreàtica podia contribuir a ser un marcador pronòstic i determinar si l'administració rutinària de contrast intravenós era necessària en tots els casos de PA o es podia obviar en els graus de TAC de menys gravetat.

En l'article anomenat es parteix de la hipòtesi que reconèixer la severitat de la PA precoçment pot ajudar a millorar el pronòstic de la malaltia pel fet de poder iniciar aviat el tractament adequat, multidisciplinari a una unitat de cures intensives.

El treball és una revisió retrospectiva de 375 pacients amb PA diagnosticada amb criteris clínics i analítics entre Gener de 1999 i Desembre de 2002. D'aquests s'exclouen els pacients amb una PA que no fos el primer episodi, amb la presència de pseudoquistes, si el TAC inicial no s'havia fet al nostre hospital o no fos helicoïdal (ja que la detecció de la necrosi podria ser menor i alterar els resultats), si el TAC no s'havia fet en el període considerat com a precoç... etc. Al final s'estudien 148 pacients a qui es fa un TAC abdominal sense contrast i amb contrast durant les primeres 24 primeres hores d'ingrés, o almenys abans de les 72 hores. També es diferencia l'etiologia de les PA (57% biliars, 21% alcohòliques, 5% bilio-alcohòliques i 14% idiopàtiques). Es descriu la tècnica radiològica utilitzada per dur a terme l'estudi (s'explica en l'apartat de introducció al treball) i es classifiquen les troballes radiològiques segons els Criteris de Balthazar. Per facilitar la interpretació dels resultats els graus de TAC es classifiquen en dues categories: A, B i C com a pancreatitis lleu

i D i E com a pancreatitis greu. Aquests grups es correlacionaran amb la probabilitat de desenvolupament de complicacions i mortalitat.

Els resultats mostren complicacions de les PA en el 10% dels pacients, tots ells amb TAC grau E de Balthazar: tres abscessos, cinc pseudoquistes, cinc fracassos multiorgànics, dos fracassos d'un sol òrgan i quatre casos de sepsis. Es va practicar desbridament quirúrgic i drenatge d'abscessos en dos pacients i un drenatge intern d'un pseudoquiste. Un abscess es va resoldre amb un drenatge percutani. Dos pseudoquistes extrapancreàtics petits es van resoldre espontàniament durant el curs del tractament mèdic de la PA. Quatre pacients van morir, dos per fracàs multiorgànic i dos com a resultat de sepsis.

Segons l'estudi sense contrast que es descriu en el treball, es classifiquen un 55% dels pacients com a pancreatitis lleu (A (38 pacients), B (20 pacients) o C (24 pacients)) i un 45% com a pancreatitis greus (27 grau D i 39 grau E). Els resultats són que les pancreatitis lleus no tenen cap complicació ni mort mentre que les severes poden cursar sense complicacions o amb elles (el número de PA amb complicacions és menor que el número de PA sense complicacions) i en quatre casos poden morir-se. Per tant, totes les complicacions i les morts es donen en el grup de les pancreatitis greus amb diferències estadísticament significatives respecte els dos grups en quant a la morbiditat i la mortalitat. Es conclou que la sensibilitat i l'especificitat del grau de TAC en predir les complicacions és del 100% i del 61,7% respectivament i la sensibilitat i l'especificitat del grau de TAC en predir la mortalitat és del 100% i del 56,9%.

La presència de necrosi s'identifica en un TAC amb contrast precoç en tretze pacients dels 148. La necrosi està significativament present en pacients amb grau de TAC sever (2 grau D i 11 grau E) i s'estudia aquest subgrup de pacients i la seva relació amb les complicacions i la mortalitat. Es conclou que un 13,2% dels pacients sense necrosi desenvolupen complicacions i un 1,9% es moren mentre que un 61,5% dels pacients amb necrosi es compliquen i un 23,1% es moren. Les diferències entre els grups són estadísticament significatives. La sensibilitat i l'especificitat del TAC per detectar necrosi i predir complicacions és del 53,3% i del 90,2% respectivament i la sensibilitat i

l'especificitat de la necrosi observada per TAC en relació a la predicció de mortalitat és del 75% i del 83,9%.

Destaca que cinc pacients amb necrosi en el TAC inicial van tenir un curs favorable: dos d'aquests pacients tenien un grau D i els altres tres un grau E. En tots cinc la necrosi afectava a menys del 30% de la glàndula pancreàtica.

Es descriu que en els graus de TAC severes, la probabilitat de desenvolupar complicacions és deu vegades major quan la necrosi es presenta en un TAC inicial que quan no.

Per altra banda també s'observa que pacients diagnosticats de PA lleu en el TAC precoç no desenvolupen una PA severa posteriorment ni necrosi. Aquests resultats apunten que la necrosi apareix abans de les 48 hores de l'inici dels símptomes i el desenvolupament tardà d'una necrosi pancreàtica és de menys del 5% donant-se sempre en pacients amb grau de TAC D o E, que ja inicialment estaven col·locats en el grup de pitjor pronòstic. Així, un TAC abans de les 72 hores d'inici dels símptomes és vàlid per establir un pronòstic precoç de la PA.

Es va concloure que la TAC sense contrast és un bon indicador de la severitat de la PA i que, realitzant-se dintre de les primeres 72h de l'inici dels símptomes, és un mètode vàlid per determinar el pronòstic de la PA i classificar-les entre lleus o severes (l'índex de gravetat del TAC és sensible per predir l'evolució de les PA), en la població seleccionada. En cap cas, amb l'administració posterior de contrast es va identificar necrosi pancreàtica en els pacients classificats com a PA lleu. Es destaca que en cap cas els pacients classificats en el grup de les pancreatitis lleus presenten complicacions en l'evolució mentre que en un 23% dels casos classificats com a severes es desenvolupen complicacions i un 6% moren.

Es va observar que la necrosi pancreàtica que s'estimava en la TAC inicial amb contrast només s'observava en aquells pacients amb PA greus, essent llavors un predictor específic de morbi-mortalitat. Però precisament aquestes troballes van portar a suggerir que l'ús de contrast iodat per avaluar la necrosi pancreàtica es podia reservar només pels pacients classificats de PA

greu en la TAC sense contrast (tenint en compte que es tracta d'un producte nefrotòxic i amb risc d'anafilaxi cal extremar la indicació d'utilització. També es descriu l'efecte vasoactiu que pot tenir el contrast sobre la microcirculació del pàncrees inflammat).

En altres estudis també s'ha defensat que el grau de TAC definit per Balthazar pot ser útil sobretot a l'inici del procés de la PA per estadificar la severitat de la mateixa¹⁶ i que es correlaciona bé amb el desenvolupament de complicacions, sepsis, índex de mortalitat i necessitat d'ingrés a UCI.

Altres autors no han trobat relació significativa entre la necrosi pancreàtica i l'evolució clínica, l'estada hospitalària o les complicacions locals o sistèmiques^{15,36}.

7.2. Criteris clínics

En el moment de l'ingrés s'utilitzen els criteris de Ranson (els més utilitzats en les PA per ser-ne específics de la malaltia) i l'escala modificada de Glasgow o d'Imrie per a definir uns criteris de gravetat inicial. En ambdues escales, una puntuació ≥ 3 implica gravetat de la PA.

Els **Criteris de Ranson**, determinats a l'ingrés i a les 48h, diferents segons se sospiti l'etiologia de la PA, reflexen destrucció cel.lular (LDH i GOT), resposta inflamatòria (leucocitosi, hiperglucèmia, hipocalcèmia) i lesió endotelial (segrest de líquid, disminució de la pO₂ i de l'hematòcrit). La mortalitat de la PAG i l'estada a una unitat de crítics és directament proporcional a l'augment dels criteris de Ranson. Aquests criteris s'utilitzen específicament per les pancreatitis. L'inconvenient que tenen els criteris de Ranson és que es mesuren a l'ingrés i a les 48 hores i hi ha PA que a les 48 hores ja és massa tard.

Taula 4. Criteris de Ranson: etiologia biliar.

En les primeres 24h de l'inici del quadre:

- Edat > 70 anys
- Leucocitosi > 18.000
- Hiperglicèmia > 220 mg/dL
- LDH sèrica > 400 U/l
- GOT > 250 U/l

A les 48h d'inici del quadre:

- Caiguda de l'hematòcrit > 10%
- Augment del BUN > 2 mg/dL
- PaO₂ < 60 mmHg
- Hipocalcèmia < 8 mg/dL
- Dèficit d'excés de base > 5 mEq/l
- Dèficit de líquid calculat > 4.000 ml

Taula 5. Criteris de Ranson: etiologia enòlica.**En les primeres 24h de l'inici del quadre:**

- Edat > 55 anys
- Leucocitosi > 16.000
- Hiperglicèmia > 200 mg/dL
- LDH sèrica > 350 U/l
- GOT > 250 U/l

A les 48h d'inici del quadre:

- Caiguda de l'hematòcrit > 10%
- Augment del BUN > 2 mg/dL
- PaO₂ < 60 mmHg
- Hipocalcèmia < 8 mg/dL
- Dèficit d'excés de base 4 mEq/l
- Dèficit de líquid calculat > 6.000 ml

Taula 6. Criteris de Ranson i el percentatge de mortalitat associada:

Nº Criteris de Ranson	Mortalitat
< 3	0,9%
3-4	18%
5-6	39%
>6	91%

L'**APACHE II** és una escala de gravetat àmpliament coneguda i aplicada a les unitat de crítics a tots els pacients ingressats a la UCI, que permet una monitorització de la gravetat a l'ingrés i en el seguiment, pel que també s'ha utilitzat en les PA¹⁵. L'APACHE II valora l'edat, les comorbilitats del pacient i l'afectació produïda per la malaltia en el moment de la seva valoració. Estratifica els pacients en un espectre de grup de risc i darrerament combina l'IMC ja que està demostrat que l'obesitat és un factor de risc, amb això es crea

l'APACHE "O". Un valor ≥ 8 implica gravetat²⁵. No és una escala específica per PA. Malgrat ser una escala àmpliament coneguda per la seva utilitat en el pacient crític i en les PAG (és un índex sobre el que es comparen altres factors pronòstics com pot ser l'índex de TAC ^{64,67}), en alguns estudis se senyala que a l'ingrés no és fiable per a diagnosticar necrosi pancreàtica ni PA severa ja que no es correlaciona amb el grau de TAC⁵⁷.

Taula 7. Escala de gravetat de l'APACHE II:

Variables fisiològiques	Rang elevat			Rang baix					
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal	$\geq 41^{\circ}$	39-40.9 ^o		38.5-38.9 ^o	36-38.4 ^o	34-35.9 ^o	32-33.9 ^o	30-31.9 ^o	$\leq 29.9^{\circ}$
TA mitja	≥ 60	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FC	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FR	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenació: escollir a ó b. a.Si $FiO_2 \geq 0.5$: PA-aO ₂ b.Si $FiO_2 < 0.5$: PaO ₂	≥ 500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Na+	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
K+	≤ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina*	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.5-1.4		<0.6		
Hematòcrit	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucòcits	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
E. Glasgow Punts: 15- Glasgow									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de les 12 variables individuals									
B. Puntuació per edat ($\leq 44=0$ punts;45-54=2 punts;55-64=3 punts;65-74=5 punts;75=6 punts)									
C. Puntuació per malaltia crònica									
Puntuació APACHE II (Suma d'A + B + C)									

*Es dobla la puntuació en cas d'insuficiència renal aguda.

Tots aquests scores es calculen a l'ingrés però es poden anar repetint durant l'estada hospitalària ja que qualsevol modificació dels seus valors ens pot ajudar a detectar, precoçment, una mala evolució.

És excepcional que una forma lleu evolucioni a una greu posteriorment a les 72 h d'inici dels símptomes. A les 24-48h de l'ingrés el factor més predictiu és l'estat del malalt i l'exploració física.

S'ha estudiat l'eficiència d'aquests scores per predir una forma greu segons la seva etiologia i s'apunta que l'APACHE II és el que ens ajuda més a predir el curs evolutiu de les PA biliars^{25,48}.

Taula 8. Escala modificada de Glasgow i Imrie.

- Edat > 55 anys
- Leucocitosi > 15.000
- Glicèmia > 180 mg/dL
- Urea > 90 mg/dL
- GPT > 250 U/l
- Calci < 8 mg/dL
- Albúmina < 3.2
- LDH > 600 U/l
- PaO₂ < 60 mmHg

L'escala d'Imrie o de Glasgow es va desenvolupar a Scotland i redueix el número de valors que s'han de recollir. És una escala comparable al Ranson (que és més utilitzat pels americans) però més dirigida a les PA biliars mentre que el Ranson va ser creat per PA alcohòliques, les més freqüents a EEUU¹¹⁵. En el nostre hospital, per protocol i per uniformitzar la recollida de dades, des de l'inici es va establir recollir l'Imrie i el Ranson de totes les PA i aquest últim segons els criteris d'una PA alcohòlica.

En un estudi publicat a la revista Gut al 2008 per Wu i Johannes et al sota el títol de "The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study"⁶⁷ s'analitzaven diferents factors pronòstics que es poguessin recollir en les primeres 24 hores d'ingrés i poguessin predir la

mortalitat d'una PAG. En aquest estudi es va definir el sistema **BISAP** que és una alternativa a les escales anteriorment descrites i que recull dades del BUN, l'estat mental (confusional), la presència de signes de resposta inflamatòria sistèmica, l'edat major de 60 anys i el vessament pleural vist per radiografia o per TAC. La puntuació final pot predir el risc de mortalitat de les PA (≥ 3 punts, risc d'entre 5-20% de mortalitat). Aquest nou sistema predictor es va comparar amb l'APACHE II utilitzat com a valor de referència ja que es considera el mètode més acceptat mundialment per estratificar el risc de les PAG. No es van trobar diferències estadísticament significatives en el poder predictiu entre les dues escales.

Al 2009, pels mateixos autors, es publica a l'American Journal of Gastroenterology un article que torna a revisar el BISAP i la seva predicció de mortalitat a les primeres 24 hores d'ingrés⁷⁸. Es conclou l'estudi manifestant que actualment no es disposa d'un "score" simple clínic, analític i radiològic que pugui ser útil per predir precoçment la mortalitat de les PA i que un BISAP ≥ 3 a les primeres 24 hores pot ser d'utilitat i a més és molt senzill de recollir.

7.3. Marcadors inflamatoris de gravetat

- a. **Proteïna C reactiva (PCR)⁴⁸** : és un reactant de fase aguda de bon valor pronòstic però que té com inconvenient que arriba al seu valor màxim a les 48h amb un pic de major concentració entre els dies 3 i 4¹⁵. Es considera el “gold standard” per valorar el pronòstic i l'evolució de les PAG³⁶ (nivell d'evidència i recomanació A⁴⁹). Actualment s'accepta que el valor de tall és de 150 mg/l, és de determinació senzilla i està disponible en tots els laboratoris. Es troba significativament més elevada en les PA greus que en els casos lleus. Valors majors de 200 mg/l indiquen una forma greu amb un 90% de precisió i es correlaciona amb el desenvolupament de complicacions, sobretot respiratòries però no està en relació directa amb la presència de necrosi pancreàtica. Aquells pacients amb PCR persistentment elevada cap al final de la primera setmana són els que molt probablement desenvoluparan complicacions locals, pel que hi ha centres que utilitzen la PCR per indicar una nutrició parenteral total o enteral per sonda nasोजejunal. Quan l'evolució és favorable, els nivells de PCR van baixant progressivament fins a normalitzar-se.

- b. **Elastassa polimorfonuclear (E-PMN)**: és alliberada pels polimorfonuclears neutròfils en el curs d'una resposta inflamatòria mediada per cèl.lules. S'eleva de forma molt inicial pel que és un bon marcador de gravetat inicial, amb una sensibilitat i especificitat superiors al 90% i un valor predictiu positiu del 97% a les 24h d'ingrés. El seu ús a la pràctica habitual està limitat pel seu cost i l'escassa disponibilitat de la tècnica.

- c. **Procalcitonina**: podria ser un marcador d'infecció de la necrosi pancreàtica però encara no hi ha prou evidència de la seva utilitat.

- d. **IL-8:** marcador d'infecció de necrosi pancreàtica, tampoc hi ha evidència de la seva utilitat.
- e. **El sistema del complement:** durant el procés de la PA es desencadena una sèrie de processos inflamatoris que afecten el sistema del complement produint-se un consum de C3 i C4 que poden ser determinats en sang, pel que podria tractar-se de marcadors de gravetat.

Es descriu una fase tòxica inicial desencadenada per enzims proteolítics que activen el complement per la via alternativa, que es tradueix en l'anàlisi amb un descens per consum del factor C3, en les primeres 48h. Aquest descens es produeix sempre, independentment de l'evolució del procés i és un reflex del mecanisme inflamatori. En els casos no complicats, el C3 tendeix a normalitzar-se mentre que en els casos amb complicacions locals o sistèmiques el C3 resta permanentment baix. En aquesta fase inicial els valors de C4 es mantenen dintre de la normalitat donat que aquest s'activa per la via clàssica a partir d'immunocomplexes, absents en aquesta fase sense infecció.

En una segona fase, de recuperació, entre el quart i el desè dia, hi hauria un ascens dels nivells circulants de C3.

En aquells casos severos amb complicacions, el C3 no es normalitza i en canvi es produeix un consum de C4 i per tant una disminució dels seus valors sanguinis. Ens trobariem en una tercera fase, sèptica.

Aquests resultats formen part d'un treball de recerca realitzat a l'Hospital Germans Trias i Pujol.

L'eficàcia predictiva del sistema del complement en les PA no està confirmada àmpliament pels experts.

- f. **$\alpha 2$ Macroglobulines i $\alpha 1$ antiproteases:** tenen escàs valor pronòstic per la seva baixa eficàcia diagnòstica. La seva determinació no pot realitzar-se d'urgències.
- g. **Hemoconcentració⁴⁹:** si l'hematòcrit a l'ingrés és superior a 44-47% en el contexte d'una PAG és suggestiu de severitat ja que tradueix la deshidratació produïda per segrest de líquids pel concepte de tercer espai⁵⁴. Si no disminueix a les 24 hores representa un fort marcador de necrosi pancreàtica però no de fracàs multiorgànic.
- h. **Fosfolipassa A₂⁴⁹:** l'elevació de la fosfolipassa A₂ és molt més marcada a l'ingrés en PAG que en les lleus. S'eleva més que no pas l'amilassa. Hi ha dos subtipus:
1. **Tipus IB:** enzim digestiu present al suc pancreàtic
 2. **Tipus IIA:** es produeix en varies cèl·lules de resposta inflamatòria i s'eleva en pacients amb PA i SIRS.

Malgrat tot, no hi ha una associació significativa entre la fosfolipassa i la severitat i mortalitat de la PA.

- i. Molts altres marcadors podrien arribar a ser útils per detectar severitat i predir la progressió de les PA ja que tots ells reflecteixen severitat⁴⁹:
1. IL-6
 2. IL-8
 3. TNF-R
 4. Esterasa
 5. Citocrom C
 6. Creatin fosfoquinasa
 7. CAPAP
 8. Metalbumina
 9. Procalcitonina
 10. PAP
 11. Ribonucleasa
 12. Endotelina-1

7.4. Rentat peritoneal com a criteri pronòstic.

El rentat peritoneal s'associa amb els criteris de Mc Mahon per pronosticar la possible evolució del pacient amb PA a l'ingrés. És un mètode cruent, poc utilitzat i que és més eficient en les PA d'origen enòlic.

Els criteris pronòstics d'episodi greu són:

- Aspiració de 20 mL o més de líquid lliure de la cavitat abdominal sense importar el color.
- Aspiració de líquid ascític lliure de color fosc.
- Un retorn del líquid de rentat de color vermellós (clàssicament anomenat aigua de rentar carn).

Taula 9. Característiques del líquid aspirat en relació a la mortalitat.

Volum	Color	Mortalitat
>20 mL	Fosc	38%
<20 mL	Fosc	35%
>20 mL	Pàl.lid	19%
<20 mL	Pàl.lid	0%

La taula anterior mostra la relació entre les característiques del líquid aspirat del rentat peritoneal i la mortalitat.

Les contraindicacions de la seva realització són: cirurgia prèvia, distensió abdominal, aneurisma d'aorta abdominal i l'obesitat mòrbida.

8. Classificació de les PA basada en la clínica, segons la Conferència Consens d'Atlanta 1992²⁶ i revisió de la classificació d'Atlanta de la PA al 2008⁹⁷.

Segons el Simposium Internacional sobre Pancreatitis Aguda celebrat a Atlanta de l'11 al 13 de Setembre de 1992, es va establir una nomenclatura per definir les diferents situacions clínico-radiològiques amb les que ens podem trobar en una PA, a fi, també d'assegurar un llenguatge comú entre els professionals que envolten un pacient amb PA. Termes com flemó pancreàtic, pseudoquist infectat o pancreatitis edematosa haurien de ser eliminades del llenguatge mèdic.

Aquesta nomenclatura ha estat vigent 16 anys però varis autors demanaven una actualització^{95,96,82} degut a que les definicions havien anat quedant obsoletes i donaven lloc a confusió entre els mateixos experts. Un millor coneixement de la fisiopatologia de la necrosi pancreàtica, una millora en el diagnòstic per imatge del parènquima pancreàtic i les colleccions peripancreàtiques i el desenvolupament de noves tècniques mínimament invasives radiològiques, endoscòpiques i quirúrgiques pel tractament de les complicacions ha obligat a una revisió de la Classificació d'Atlanta inicial. Els canvis es refereixen sobretot a l'avaluació de la severitat clínica, nomenclatura més ajustada i apropiada de termes radiològics, introducció de noms com necrosi peripancreàtica aïllada, necrosi encapsulada... i el coneixement que no hi ha una correlació directa entre la severitat clínica i les característiques morfològiques en una fase inicial de la malaltia.

PANCREATITIS AGUDA

Es defineix com un procés inflamatori del pàncrees amb afectació variable d'altres teixits regionals o d'òrgans o sistemes allunyats.

Es manifesta clínicament amb un inici ràpid de dolor abdominal epigàstric i defensa abdominal variable amb o sense signes d'irritació peritoneal. Pot acompanyar-se de vòmits, febre, taquicàrdia, leucocitosi i elevació dels enzims pancreàtics en sang i orina.

L'anatomia patològica mostraria un edema intersticial microscòpic i necrosi del greix pancreàtic fins a necrosi i hemorràgia macroscòpica d'àrees pancreàtiques i peripancreàtiques.

PANCREATITIS AGUDA GREU

La definició de severitat depèn del moment en què es valori. Com s'ha descrit hi ha dues fases diferenciades en el curs d'una pancreatitis aguda greu: la fase inicial (sobretot durant la primera setmana) en la que la severitat es basa en paràmetres més clínics que morfològics (la severitat no depèn de la necrosi ni de la infecció d'aquesta necrosi sinó de la resposta inflamatòria sistèmica) i la segona fase (a partir de la segona setmana) en la que la definició de pancreatitis greu es basa en criteris morfològics.

Durant la primera setmana i sobretot durant les primeres 48 hores, la severitat de la pancreatitis es basa en la presència i persistència del síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) definit per dos o més dels següents paràmetres:

- Pols > 90 batecs/min
- T^a rectal < 36°C ó > 38°C
- Recompte leucocitari > 4.000 ó > 12.000/mm³
- Respiracions > 20/min
- PCO₂ < 32 mmHg

També s'han de considerar les comorbilitats associades del pacient, com és ara malaltia cardíaca, fracàs renal o tractament immunosupressor.

Per tal de diagnosticar precoçment a aquests pacients amb PAG s'han estudiat diversos factors potencialment pronòstics de severitat per poder recollir a l'ingrés: edat, IMC, hematòcrit, APACHE II, PCR, índex de TAC..... Entre ells s'ha vist que l'amilasa i la lipasa són útils pel diagnòstic però no per definir severitat de pancreatitis.

Després de la primera setmana, la distinció entre PA greu i no greu depèn del desenvolupament de fracàs multiorgànic en el contexte d'unes imatges morfològiques concretes. Una pancreatitis no-greu es defineix per l'absència de fracàs multiorgànic o la presència del mateix però que no excedeix les 48 hores de duració. I una pancreatitis greu es defineix per la persistència de fracàs multiorgànic de més de 48 hores de duració.

S'han d'avaluar tres sistemes per definir fracàs orgànic: respiratori, cardiovascular i renal. Un fracàs multisistèmic es defineix com el fracàs de dos o més òrgans en el mateix període de temps (dos-tres dies). Poden aparèixer complicacions sistèmiques com coagulació intravascular disseminada (plaquetes $< 100.000/\text{mm}^3$, fibrinògen $< 1\text{gr/L}$) o alteracions metabòliques greus (calcèmia $< 7,5 \text{ mg/dL}$).

Clínicament trobem una defensa a hemiabdomen superior amb distensió abdominal i freqüentment amb sorolls peristàltics disminuïts o absents. Pot palpar-se una massa epigàstrica. Poden aparèixer dos signes típics en relació a la reacció inflamatòria pancreàtica, poc freqüents però específics de gravetat (l'equimosi periumbilical -Signe de Cullen (fig. 1)- provocada per exsudats que recorren pel lligament falciforme i l'equimosi a flancs -Signe de Grey-Turner (fig. 2)- per vessament d'exsudats pancreàtics a retroperitoneu).

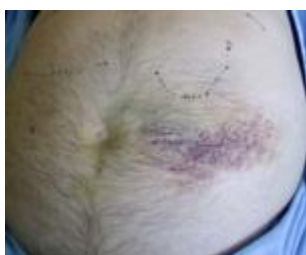


Fig. 2: Signe de Cullen



Fig. 3: Signe de Grey-Turner

La PAG pot ser l'expressió clínica del desenvolupament d'una necrosi pancreàtica, que és el que observariem en l'anatomia patològica. Però ocasionalment, pacients amb un pàncrees edematós poden ocasionar una PAG, sobretot durant la primera fase.

La gravetat de les PAG s'acostuma a manifestar ja des de l'inici del quadre, és difícil que una PA lleu-moderada inicialment passi a ser greu.

PANCREATITIS AGUDA LLEU-MODERADA (EDEMATOSA)

Es tracta d'una pancreatitis aguda associada a un mínim fracàs orgànic, que cursa sense complicacions.

Clínicament, respon ràpidament a la reposició de la volèmia amb normalització de la clínica i de les troballes analítiques.

Una TAC dinàmica pot mostrar un pàncrees normal o lleugerament edematós, amb captació homogènia de tot el parènquima pancreàtic.

L'anatomia patològica mostra un edema intersticial, ocasionalment amb zones microscòpiques de necrosi pancreàtica o del greix peripancreàtic.

Suposa el 80% de les PA.

COL·LECCIONS LÍQUIDES AGUDES

Apareixen precoçment en el curs de les PA greus. S'acostumen a localitzar en o prop del pàncrees i no tenen paret ni teixit fibrós que les envolta. De vegades cal fer el diagnòstic diferencial amb la necrosi del teixit gras.

La seva localització més freqüent és a l'espai pararenal anterior (sobretot esquerre), pararenal posterior i a la transcavitat dels epiplons.

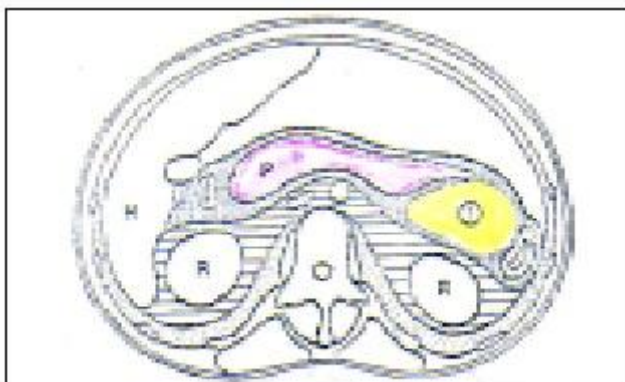


Lámina 1.- Colección en para renal anterior.

Figura 4. Col·lecció pararenal anterior.

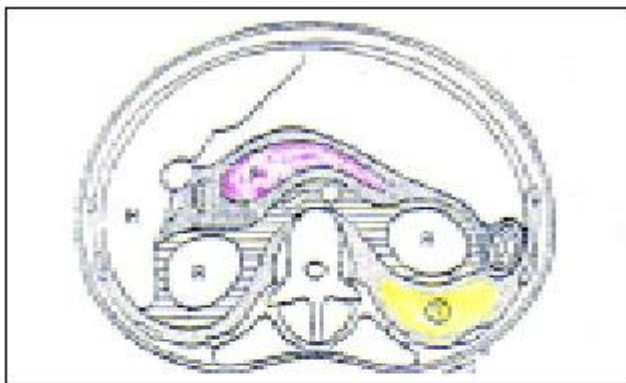


Lámina 2.- Colección en para renal posterior.

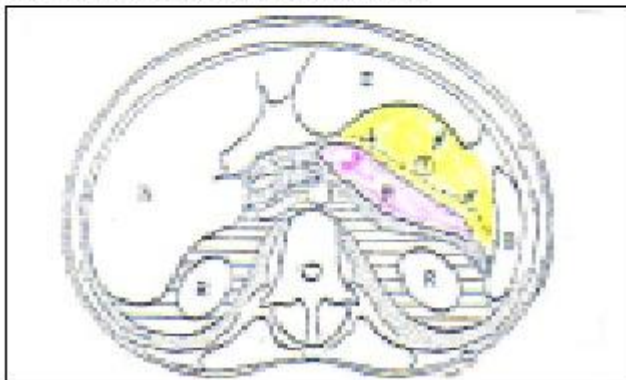


Lámina 3.- Colección en la transcavidad y espacio perirenal.

Figura 5 i 6. Col·lecció pararenal posterior i a la transcavitat i espai perirenal.



Figura 7. Imatge coronal de col.leccions per PAG, a retroperitoni de pararenal esquerre fins a pelvis. En aquest cas, en una PAG enòlica. SNY per NET.

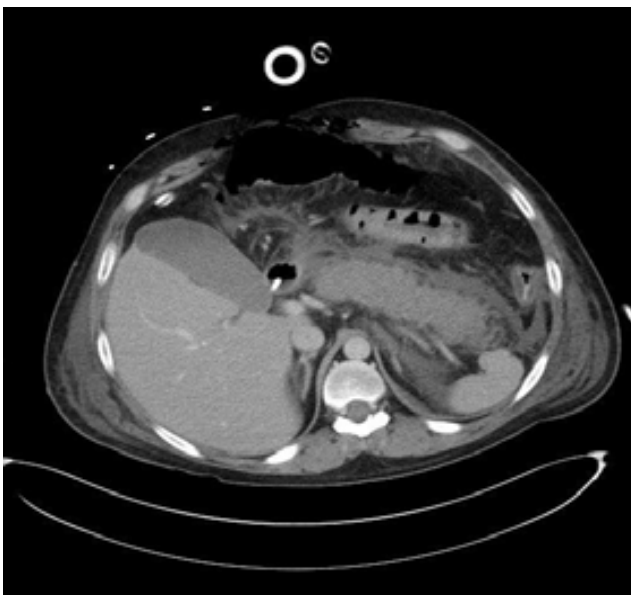


Figura 8. Col.leccions peripancreàtiques i pararenal esquerre, en pacient ja intervingut i amb una laparostomia. També amb SNY per NET.

Aquestes col.leccions líquides poden provenir de la ruptura del conducte principal o d'algun conducte pancreàtic perifèric o com a resultat de l'edema local secundari a la inflamació pancreàtica. Habitualment són estèrils i es reabsorbeixen espontàniament durant les primeres setmanes pel que no cal tocar-les ja que sinó tenim el risc de transformar un líquid estèril en infectat. Les

col.leccions líquides estan presents en un 30-50 % de les PAG i poden evolucionar en forma de pseudoquiste o abscess.

NECROSI PANCREÀTICA

Es defineixen com a àrees localitzades o difuses de parènquima pancreàtic no viable, típicament associat a necrosi del greix peripancreàtic.

El TAC abdominal és la prova diagnòstica per excel·lència, el gold estàndard, per la identificació d'àrees focals o difuses, ben delimitades i que no capten contrast, majors de 3 cm, o una zona major del 30 %. L'heterogenicitat peripancreàtica representa la combinació de necrosi, col·lecció líquida i hemorràgia.

La necrosi pancreàtica s'ha de concebre com un procés dinàmic i contínu: amb el temps una necrosi sòlida s'acaba liquant i pot reabsorbir-se amb els mesos. Si no es reabsorbeix, pot persistir una àrea de necrosi pancreàtica encapsulada que pot ser assintomàtica o causar dolor o obstrucció mecànica per compressió.

A l'anatomia patològica s'evidencia, macroscòpicament, àrees del pàncrees desvitalitzades i necrosi del greix peripancreàtic. Al microscopi s'aprecien zones extenses de necrosi del greix intersticial amb lesions vasculars i necrosi que afecta a les cèl.lules acinars, als illots pancreàtics i al sistema ductal pancreàtic.

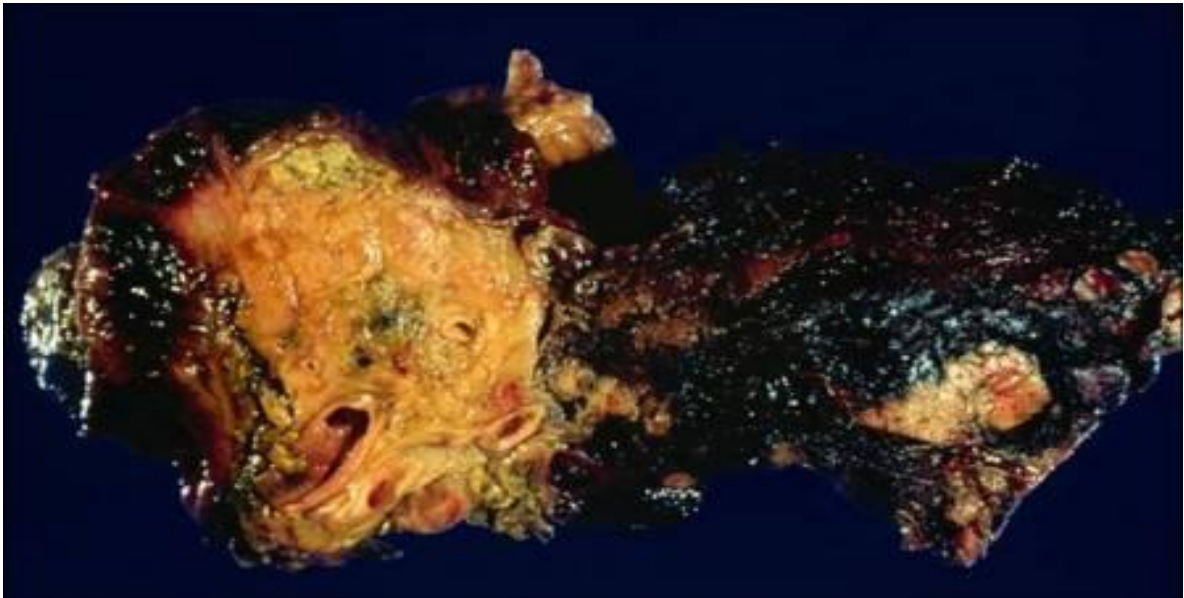


Figura 9. Necrosi pancreàtica



Figura 10. Necrosi grassa

És fonamental distingir entre necrosi pancreàtica estèril i necrosi infectada ja que en aquest últim cas la història natural, el pronòstic i el tractament de la necrosi pancreàtica varia (s'acostuma a requerir tractament quirúrgic). Detectarem una infecció de la necrosi quan el pacient presenti un empitjorament de l'estat general i dels paràmetres clínics i analítics. En aquest moment indicarem una punció percutània guiada per TAC o ECO, extraient mostra per un gram i un cultiu⁴⁸.

PSEUDOQUISTE PANCREÀTIC AGUT

Es tracta d'una col·lecció homogènia ben definida de suc pancreàtic envoltada d'una paret de teixit fibrós o de granulació, format com a conseqüència d'una pancreatitis aguda o crònica o un traumatisme pancreàtic. Acostumen a aparèixer a les 4-6 setmanes de l'evolució de les pancreatitis agudes greus. En el seu interior se sol trobar nivells elevats d'amilases i lipases, indicatiu d'una comunicació entre el pseudoquist i un conducte pancreàtic.

Clínicament, poden ser palpables però generalment es diagnostiquen per proves d'imatge. Solen ser rodons o ovoides i tenen una paret ben definida de fibrosi i teixit de granulació, visible per ecografia o TAC.

L'anatomia patològica mostra una paret de teixit fibrós o de granulació que el diferencia de la col·lecció líquida aguda. Generalment té un contingut ric en enzims pancreàtics i sol ser estèril. Si s'infecta, passarà a ser un abscess.

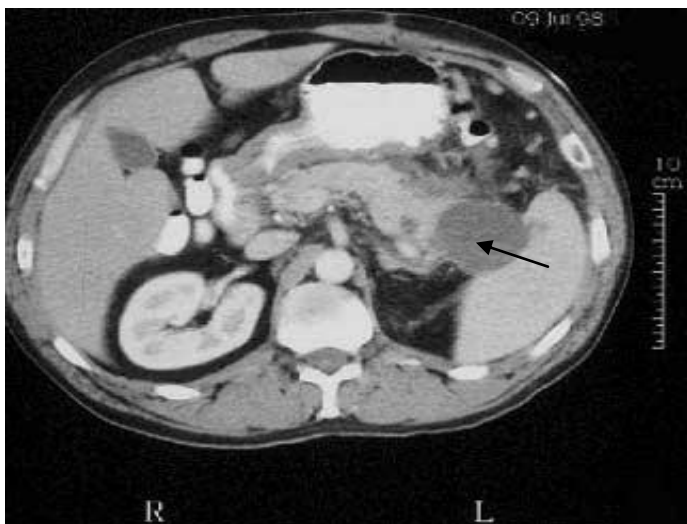


Figura 11. Col·lecció de la cua de pàncrees i a l'hili esplènic, amb col·leccions peripancreàtiques.

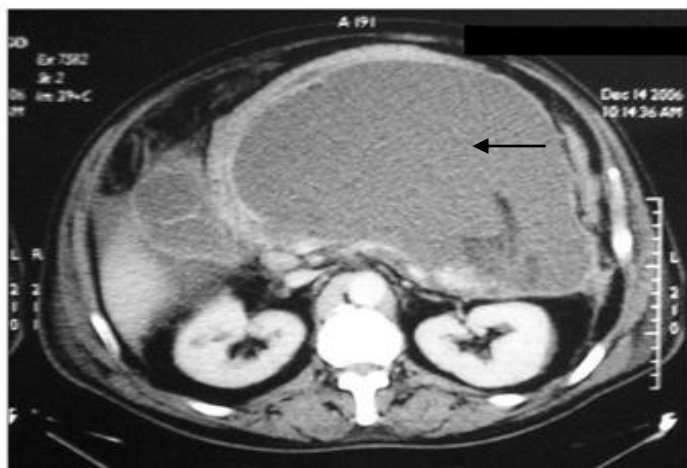


Fig. 1.

Figura 12. Gran col.lecció que comprimeix la cavitat gàstrica en el context d'una PAG.

ABSCÉS PANCREÀTIC

Es defineix com una col.lecció de pus intraabdominal generalment a prop del pàncrees amb poca o gens de necrosi, que apareix com a conseqüència de pancreatitis aguda o traumatisme pancreàtic.

La seva manifestació clínica és variable, es pot presentar com un quadre infecciós, que apareix a les 4 o més setmanes després de l'inici de la PAG.

El diagnòstic es sospita per la presència de gas com a signe radiològic específic en una TAC abdominal, però la confirmació diagnòstica és bacteriològica, per la presència en el pus, de cultiu positiu per a fongs o bacteries, amb poca o gens necrosi pancreàtica (a diferència de la necrosi pancreàtica infectada).

És fonamental diferenciar la necrosi infectada de l'abscess pancreàtic perquè el risc de mortalitat en el primer cas és del doble que en el segon cas, i perquè el tractament és diferent en cadascun d'ells.

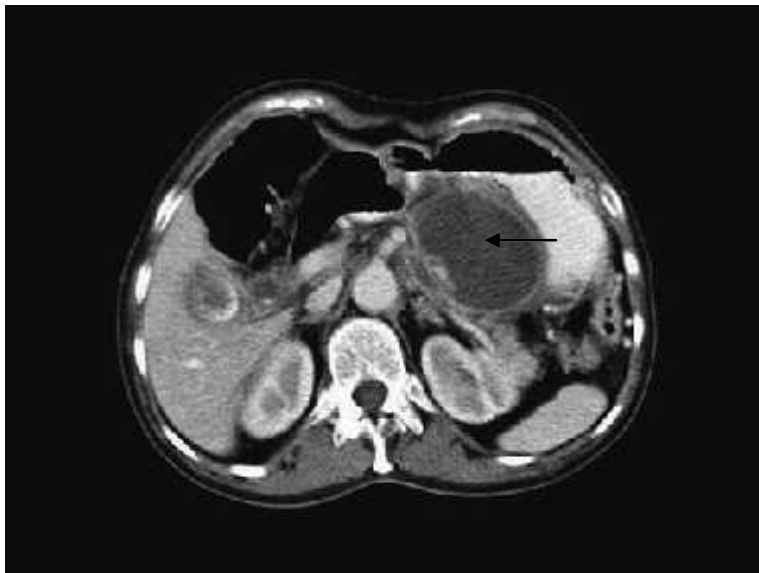


Figura 13. Abscés pancreàtic retrogàstric. PAG litiàsica.

NECROSI INFECTADA

La infecció de la necrosi és la principal causa de mort en pacients amb PAG, apareixent en el 40-70% dels casos. La seva patogènia es desconeix però es creu que els gèrmens arriben a les lesions necròtiques des de l'intestí, ja sigui per translocació limfàtica o directament per penetració a través de la paret intestinal (no per via hemàtica)⁹⁸. Es postula aquesta teoria basada en l'enlentiment de la propulsió intestinal i els canvis en la flora bacteriana resident. Recolza la teoria el fet que les bactèries més freqüentment trobades en cultius de material necròtic són de la flora intestinal (E. coli 51%, Enterococ 19%, Proteus 10%, Klebsiella 10%, Pseudomona 10%, Estafilococ 18%, Estreptococ faecalis 7%, Bacteroides 6%. També podem trobar Cànvides).

En més de la meitat dels casos la necrosi apareix després de dues setmanes d'evolució de la PAG.

La necrosi estèril també pot cursar amb febre, leucocitosi, dolor abdominal sever i signes de disfunció respiratòria, renal... pel que el diagnòstic de necrosi infectada és difícil.

Un diagnòstic de necrosi infectada és indicació d'intervenció quirúrgica urgent ja que sense intervenció la mortalitat és propera al 100%. Una TAC abdominal ens pot ajudar tot i que només tenim la certesa diagnòstica quan

s'observa gas retroperitoneal (en menys del 30% dels casos). En l'absència de gas el diagnòstic és clínic, per les imatges de lesió local pel TAC i per l'anàlisi bacteriològic a través d'una punció percutània guiada per TAC o ECO.

Clàssicament es descriuen dues situacions en les que es pot suposar una infecció de la necrosi:

- 1) En un pacient que després d'una milloria del SIRS inicial presenta una reactivació, una recidiva inflamatòria i persisteixen signes de lesió local per TAC. En aquest cas allò més probable és que es tracti d'una necrosi infectada, tot i que també podria tractar-se d'un abscess si trobem una col·lecció líquida circumscrita. En aquest cas, la bacteriologia confirma el diagnòstic però no és del tot necessària, ja que molt probablement el que el pacient necessita és una neteja quirúrgica.
- 2) En cas de persistència de SIRS després de 7-10 dies de tractament de suport el diagnòstic pot ser de necrosi infectada o de necrosi estèril i en aquest cas la bacteriologia ens ajudarà a decidir el tractament a seguir.

La diferència entre necrosi infectada i abscess pancreàtic és que a l'abscess hi trobem pus, cultiu bacteriològic positiu per la presència de bacteries o fongs i molt poca necrosi. Pot aparèixer en fases precoces amb atacs inicialment moderats o lleus però manifestar-se tardanament a diferència de la necrosi infectada que es manifesta amb atacs inicialment greus. La mortalitat és el doble en la necrosi infectada.

Altres termes utilitzats freqüentment a la pràctica clínica no han estat acceptats pels experts del Simposium ja que porten a confusió, es tracta de mots com pancreatitis flemonosa (que per alguns autors era una massa abdominal palpable en el contexte d'un pacient amb PAG, la qual era composta d'edema inflamatori estèril, mentre que per altres autors significava necrosi pancreàtica associada o no a infecció secundària). Així doncs, al ser un terme ambigu i poc ben definit, no es va acceptar com a nomenclatura general. El terme

pseudoquiste infectat n'és un altre sotmès a debat; la relació entre col·leccions líquides agudes, pseudoquiste, contaminació bacteriana i veritable infecció clínica no està aclarida, per tant, mentre no hi hagi consens, es recomana no utilitzar aquesta nomenclatura.

Pancreatitis hemorràgica és utilitzat freqüentment com a sinònim de necrosi pancreàtica però això no és cert ja que pot haver-hi necrosi sense hemorràgia intraglandular. Aquest terme hauria de ser restringit en descripcions operatòries o post-mortem.

Pancreatitis aguda persistent s'ha utilitzat per descriure una situació clínica en què el curs de la PA era massa persistent en el temps. Gràcies a les diferents proves d'imatge, s'ha pogut veure que això era degut a la formació de necrosi pancreàtica, pseudoquistes aguts,....

Totes aquestes definicions són per a establir un diagnòstic de PAG acurat a fi de millorar el tractament que es pugui oferir a aquests pacients (un pacient diagnosticat de necrosi pancreàtica per TAC requerirà una monitorització i una anticipació de les potencials complicacions mentre que un pacient amb PA lleu no requerirà més estudis). Cal un sistema de classificació ideal per les PAG que sigui simple, objectiu, quantitatiu, no invasiu i acurat; però mentre no es té, almenys tot aquest seguit de definicions són vàlides per a un llenguatge comú entre els professionals que es dediquen a tractar pacients amb PAG.

Tot i saber que les següents nomenclatures no estan acceptades, introduïm aquests conceptes ja que els anirem fent servir al llarg del treball donat que nosaltres treballem amb elles:

“PANCREATITIS AGUDES FULMINANTS”

Un fenòmen particular és el de les PA greus fulminants, aquells casos en què el fracàs multiorgànic i el SIRS és de ràpida aparició i de curs també ràpid. En aquests casos, la cirurgia és precoç ja que sembla que si els pacients tenen alguna opció de supervivència és operant-los. N'hi ha pocs casos i molt poques dades publicades, pel que no està establert el millor tractament ni en quin moment realitzar-lo⁸. La mortalitat precoç (durant la primera setmana d'ingrés i sobretot durant les primeres 48h) pot ser deguda a una alliberació exagerada de mediadors inflamatoris i citoquines que causen un fracàs multiorgànic imparabile associat també probablement a una necrosi isquèmica pancreàtica.

“PANCREATITIS AGUDES EMFISEMATOSES”

Es defineix com aquella pancreatitis amb gas pancreàtic i peripancreàtic en el TAC dinàmic d'ingrés (produït per gèrmens anaerobis com E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Bacteriodes o Clostridium perfringens)⁵⁰. Ocasionalment també podem trobar abscessos pancreàtics o peripancreàtics en una pancreatitis de recent diagnòstic que també incloem en aquest grup.

9. Curs evolutiu (complicacions sistèmiques i locals) i pronòstic.

Un cop establerta la PA pot desenvolupar una forma lleu (pancreatitis amb edema) o una de greu (pancreatitis necròtica) amb comportaments diferents, pel que és important tenir criteris per diferenciar-les, s'han buscat molts "scores" per identificar aquells pacients amb risc d'un curs evolutiu advers a fi de millorar-ne el seu pronòstic (APACHE II, RANSON, IMRIE, índex de TAC,... que ja s'han descrit). Les causes que determinen una forma o l'altra no estan ben establertes però se suggereix que l'etiologia en pot ser un factor important. Se suposa que si l'etiologia és un factor determinant de la gravetat, les complicacions, el grau de severitat i la mortalitat també dependran de la diferent etiologia. Els resultats són contradictoris però es postula, també, que l'estat nutricional és un factor pronòstic²⁰. L'evolució també dependrà de l'estat basal del pacient, la presència de comorbilitats associades, l'edat avançada...

Les PA lleus responen favorablement al tractament de suport (recuperació ad-integrum) que consisteix amb repòs digestiu i serumteràpia i acostumen a tenir una bona evolució. Si la seva etiologia és litiàsica està indicada la realització de colecistectomia via laparoscòpica durant el mateix ingrés hospitalari o en menys de 2-4 setmanes a fi de prevenir les recidives de PA.

Pel contrari, les PA greus (15-20% del total de les PA) precisen ingrés a UCI pel seu òptim maneig clínic per la capacitat de desenvolupar importants complicacions sistèmiques (poden arribar a un fracàs multiorgànic) i/o locals (necrosi pancreàtica, infecció de la necrosi pancreàtica, abscessos o pseudoquistes), amb una mortalitat del 40%. Les complicacions es classifiquen en locals o sistèmiques i també en precoces i tardanes. Normalment les sistèmiques són precoces i les locals, tardanes.

COMPLICACIONS SISTÈMIQUES

- Insuficiència respiratòria aguda
- Insuficiència renal aguda
- Xoc
- Fracàs multiorgànic
- Sepsis no pancreàtica
- Coagulació intravascular disseminada
- Hipoglucèmia
- Hipocalcèmia
- Hemorràgia gastrointestinal
- Encefalopatia pancreàtica
- Vessament pleural

COMPLICACIONS LOCALS

- Col·leccions líquides pancreàtiques o peripancreàtiques
- Necrosi pancreàtica infectada
- Pseudoquiste pancreàtic
- Abscés pancreàtic
- Ascitis pancreàtica
- Fístula pancreàtico-pleural
- Obstrucció duodenal
- Obstrucció de la via biliar
- Trombosi de la vena esplènica
- Pseudoaneurisma i hemorràgia
- Colangitis en la pancreatitis biliar

Les PA greus es caracteritzen pel desenvolupament de complicacions locals i sistèmiques i el seu manteniment en el temps. Habitualment hi ha una **fase tòxica** (primera i segona setmana) en què van apareixent les col·leccions líquides, la necrosi pancreàtica... però el pacient es manté bé sota suport vital.

Aquesta fase va seguida d'una **fase sèptica** (a partir de la segona setmana) en la que s'infecta la necrosi, apareixen els abscessos, els pseudoquistes (més endavant) i les complicacions sistèmiques infeccioses (pulmonars sobretot) que comprometen la vida del pacient. Tot això es deu, en primera instància per la hipovolèmia que genera la inflamació aguda pancreàtica per segrest de líquid localment, si a això hi afegim un ili paralític amb més segrest de líquid en un tercer espai no aprofitable, ascites, augment de la permeabilitat capil·lar intestinal afegint líquid intrainestinal i disminuint-lo del torrent circulatori fa que la hipovolèmia s'agreugi cada vegada més si no hi ha aport de volum intravascular. Per això, en aquells casos de severitat cal una vigilància estricta per detectar precoçment la pèrdua de volum intravascular, el xoc hipovolèmic i els símptomes suggestius de disfunció orgànica. S'ha descrit que l'absència d'hemoconcentració a l'ingrés millora el pronòstic¹.

La hipovolèmia pot comportar una disfunció renal, una complicació severa que resulta de l'inadequat aport de fluïdoteràpia o per complicacions sèptiques.

COMPLICACIONS SISTÈMIQUES

La incidència de **complicacions pulmonars** en les PA greus no és despreciable, del 15 al 55%. És la principal causa d'ingrés a la UCI i es relaciona amb la gravetat de la PA. És d'origen multifactorial i es descriuen dos pics de complicacions respiratòries en el curs evolutiu d'una pancreatitis: un localitzat a una fase precoç, a l'ingrés, i l'altre cap al cinquè dia d'ingrés quan apareixen infiltrats pulmonars o embassament pleural (alteració radiològica més freqüent, 15% dels casos). Ens podem trobar des d'una hipoxèmia lleu fins a un distrés respiratori agut. Un 8% dels pacients evolucionen a un distrés respiratori de l'adult precisant ventilació mecànica.

La lesió pulmonar resulta de l'estat inflamatori associat (sobretot el primer pic) o per complicacions infeccioses de la necrosi pancreàtica (sobretot al

segon). La distensió abdominal, el dolor que restringeix l'excursió respiratòria, els embassaments pleurals reactius, les atelectàsies i les microembòlies pulmonars contribueixen a la insuficiència respiratòria.

La **insuficiència renal** acostuma a presentar-se els primers dies sobretot en relació a la hipovolèmia, com ja s'ha descrit anteriorment. La seva etiologia, però, també pot estar en relació a l'alliberació de substàncies vasoactives i a la formació de microtrombos renals, el que podria comportar una necrosi tubular aguda. En alguns casos, tot i la reposició de líquids en les primeres hores, es presenta oligúria i proteïnúria refractària al tractament que precisa suport amb tècniques de depuració extrarenal. La presència d'una insuficiència renal i més si és refractària s'associa a un mal pronòstic de la PAG.

Mentre que el **xoc** és excepcional, una hipotensió mantinguda per hipovolèmia relativa és molt freqüent. El xoc hemorràgic està en relació a complicacions locals greus en PA fulminants i el xoc sèptic pot aparèixer en la infecció de la necrosi, perforació de colon o trombosi mesentèrica.

Les **complicacions hemorràgiques** poden ser degudes a la coagulació intravascular disseminada secundària a la necrosi pancreàtica, a microtrombosi o trombosi esplènica, a hemorràgia retroperitoneal per erosió de vasos sanguinis, per ruptura d'un pseudoquiste a la cavitat abdominal o per hemorràgia gàstrica per úlcera d'estrés.

Dintre de les **complicacions metabòliques** incloem l'hipocalcèmia, l'hiperglucèmia, l'hipoalbuminèmia, l'hipomagnesèmia, l'hipertrigliceridèmia i l'acidosi metabòlica.

Com a complicacions de presentació extremadament infreqüents trobem l'encefalopatia pancreàtica, l'embòlia cerebral i la retinopatia de Purtscher.

COMPLICACIONS LOCALS

La necrosi pancreàtica és la complicació local més important ja que freqüentment s'associa a infecció pancreàtica d'aquesta necrosi. La necrosi, inicialment estèril, pot infectar-se per bacteris intestinals que aprofiten l'augment de la permeabilitat capil·lar de la barrera intestinal per passar a la circulació sistèmica i infectar la necrosi estèril, que té unes condicions idònies per afavorir la seva colonització.

És molt important diferenciar entre necrosi estèril (mortalitat del 10%) i la necrosi infectada (mortalitat del 40-70%) del pseudoquist pancreàtic i de l'abscess pancreàtic²⁹. La necrosi estèril es defineix com àrees localitzades o difuses de parènquima pancreàtic no viable, típicament associat a necrosi de la grassa peripancreàtica. En la TAC abdominal dinàmica (tècnica gold standard pel seu diagnòstic) s'observa la presència d'àrees focals o difuses, ben delimitades i que no capten contrast. La zona peripancreàtica es mostra heterogènia, combinació de necrosi, col·lecció líquida i hemorràgia. Cal assegurar la infecció de la necrosi a través de l'estudi bacteriològic gràcies a punció amb agulla fina guiada per TAC (o ecografia) de les zones de necrosi. Un pseudoquist és una col·lecció de suc pancreàtic envoltada per una paret de teixit de granulació o fibrós que resulta d'un conducte pancreàtic que s'ha dilatat o perforat formant aquesta col·lecció, la qual va alimentant-se de la producció de productes de secreció pancreàtica d'aquest conducte. Acostuma a aparèixer en l'evolució de la PA (cap a les 4 setmanes), no a l'inici de l'episodi. L'abscess pancreàtic és una col·lecció de pus intraabdominal peripancreàtica. Apareix abans, en el temps, que el pseudoquiste. Cal diferenciar-lo també de la necrosi infectada perquè el risc de mortalitat és el doble en la necrosi infectada que en l'abscess i el tractament és diferent segons cada cas²⁶.

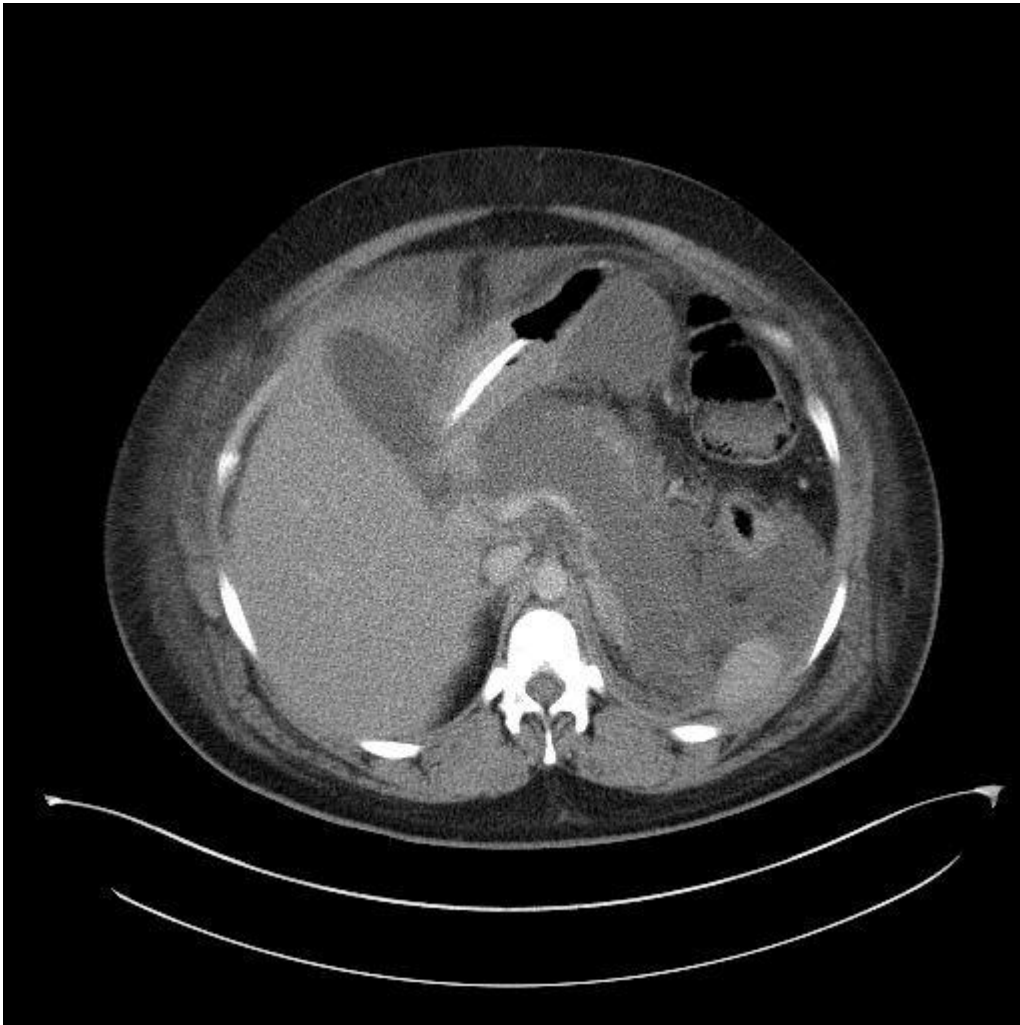


Figura 14. PAG amb necrosi pancreàtica, amb SNY per NET.

El 50% de la mortalitat precoç dels casos de PA greus es dona en les primeres dues setmanes de l'ingrés mentre que la mortalitat més tardana es dona cap als 3 mesos posteriors a l'ingrés, la mortalitat més inicial afavorida per la resposta inflamatòria aguda i en el cas de les morts tardanes per infecció de la necrosi pancreàtica.

10. Tractament^{2,33}.

No es disposa d'un tractament específic per aturar el procés d'autodigestió pel que el tractament és de suport. L'objectiu del tractament mèdic és disminuir la secreció pancreàtica, "deixar que el pàncrees descansi" o "deixar en repòs el pàncrees". Les mesures que s'adopten són empíriques i no hi ha cap demostració científica que les avaluï però tot i això es continuen utilitzant arreu del món.

Les formes lleus de PA (independentment de la seva etiologia) es tracten amb fluïdoteràpia, analgèsics, oxigenoteràpia, antiemètics i repòs intestinal. La malaltia es resol ad integrum en 3-7 dies d'iniciat el tractament.

En aquell 20% de PA greus, el maneig multidisciplinari és imprescindible d'entrada i precisen d'ingrés a UCI per monitorització de constants vitals, ressuscitació amb fluïdoteràpia, suport nutricional i també amb la resta de tractament de suport que en el cas de les PA lleus. És necessari el seguiment estret per detectar possibles complicacions sistèmiques que comportarien un augment de la mortalitat precoç.

Malgrat els nous avenços i els esforços per detectar i tractar les complicacions precoces, la mortalitat de les PA greus no ha variat gaire les últimes dues dècades. Potser, també hi juga un paper important el fet que el tractament d'aquestes pancreatitis difereix considerablement d'un centre hospitalari a un altre, segons les experiències personals o les guies clíniques que s'utilitzin. És per això que s'intenta fer reunions per arribar a consensos de tractament que tothom pugui aplicar (Conferència consens de PA d'Atlanta 1992, 7^a Conferència de Consens de la SEMICYUC sobre la PA de Pamplona 2004, guies clíniques com les UK guidelines for management of acute pancreatitis o guies clíniques de l'Associació Italiana per l'Estudi del Pàncrees).

D'altra banda, es manifesta que pacients amb PA greus i malalties severes (p.e. neoplàsies) no tenen criteris d'ingrés a una unitat de crítics però sí que caldria valorar l'ingrés en unitats de semicrítics sobretot en gent gran, obesos, pacients amb alt risc de deteriorament i pacients amb necrosi infectada¹.

TRACTAMENT DE LA INFLAMACIÓ PANCREÀTICA

1) Supressió de la ingesta oral

Es requereix la supressió de líquids i sòlids per evitar l'estimulació pancreàtica. Un cop desaparegudes les evidències d'inflamació aguda (dolor, distensió, ili) i sempre que no hi hagin complicacions locals es reintroduirà la nutrició oral progressiva.

És important el repòs digestiu però sobretot aquell repòs digestiu de la zona duodeno-pancreàtica (per suprimir la funció exocrina del pàncrees), però al mateix temps, en malalts crítics, és necessària la nutrició. Inicialment s'havia proposat la nutrició parenteral total però alguns estudis apunten que augmenta la resposta inflamatòria. És, però, la que cal si hi ha un ili paralític que no permet una nutrició enteral. Estudis experimentals han demostrat que el budell prim en condicions de dejú i en ambient d'inflamació aguda té una mucosa atròfica que afavoreix la translocació bacteriana. Per aquest motiu es va plantejar la nutrició enteral total (NET) i per evitar la zona pancreàtica del duodè es va recórrer a la nutrició enteral per sonda jejunal col·locada sota control radiològic. S'ha demostrat en alguns estudis que l'alimentació per aquesta via pot disminuir el número d'infeccions²⁹, tot i que en d'altres això no està comprovat. També s'ha pogut veure que amb la NET podem disminuir les infeccions locals, les intervencions quirúrgiques i les complicacions no infeccioses^{21,22,23}. A més d'aportar glutamina, la NET ens evita una possible sepsis per catèter tant freqüent en pacients crítics i és menys costosa que la NPT.

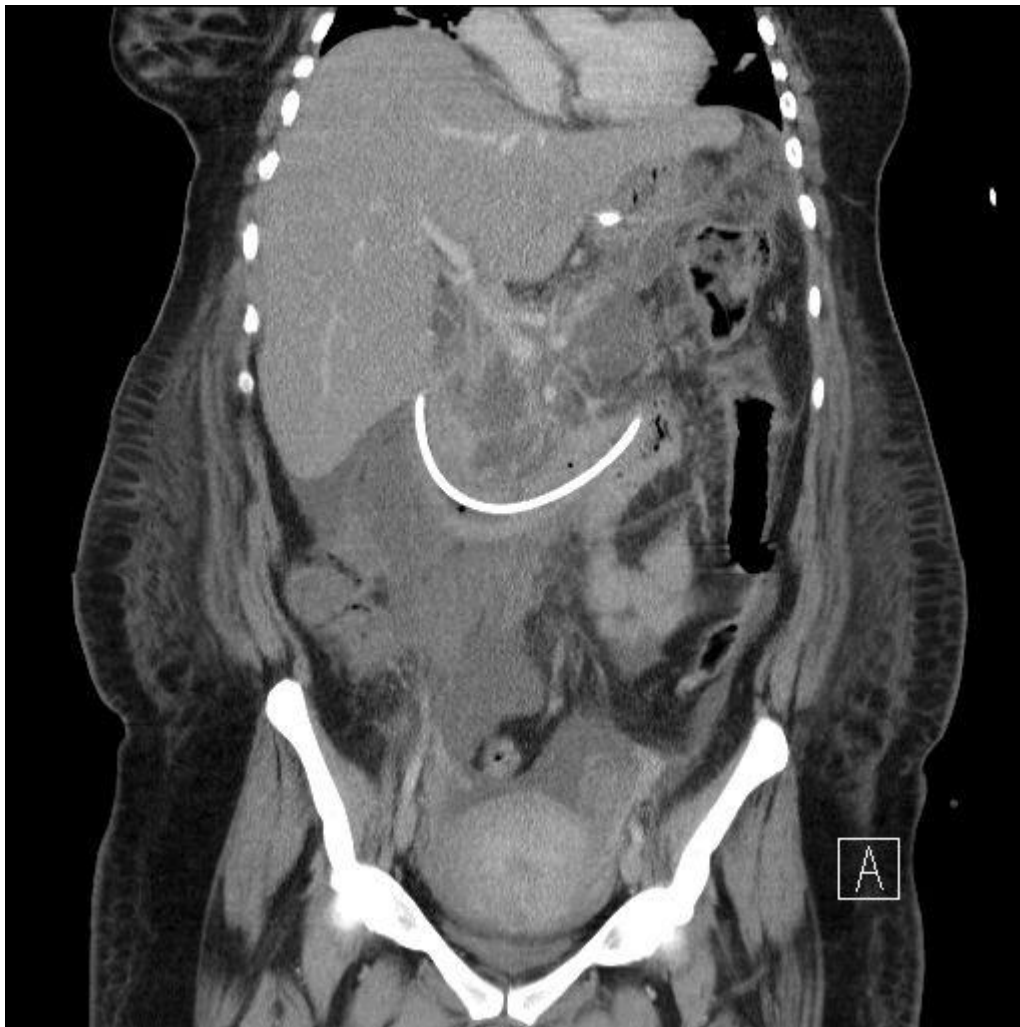


Figura 15. Sonda nasojunal per nutrició enteral correctament col·locada en un pacient amb PAG.

2) Aspiració nasogàstrica

En presència de nàusees i vòmits, en aquells ilis paralítics severes (nivell d'evidència i recomanació B). En els pacients que permeten una alimentació enteral però amb retenció gàstrica és ideal la sonda nasojunal ja que té un extrem a la quarta porció duodenal o jejú pel qual s'administra la nutrició, i un altre extrem a la cavitat gàstrica, que es pot connectar a un sistema delectiu per afavorir buidar la retenció gàstrica produïda per la inflamació pancreàtica.

3) Reposició adequada de volum

És imprescindible mantenir el volum intravascular i la pressió capil·lar pel que és necessari una via central, per evitar la insuficiència renal i les seves complicacions (nivell d'evidència i recomanació A). En les formes greus, per

mantenir una diüresi adequada calen entre 4 i 6 L al dia. Pot administrar-se una unitat d'albumina sèrica humana per cada litre de sèrum.

4) Analgèsia

Essencial sobretot les primeres 48h d'inici del dolor, quan aquest serà més intens. Segons els autors, pot administrar-se la meperidina ja que el seu efecte sobre l'esfínter d'Oddi no ha estat demostrada.

5) Profilaxi antibiòtica

Un punt important a tractar és la infecció de la necrosi pancreàtica, que sol aparèixer entre la segona i la tercera setmana d'ingrés i que és la causant de la morbimortalitat dels pacients amb PA greus; el risc d'infecció augmenta en relació a l'extensió de la necrosi intra o extrapancreàtica i és aquesta infecció de la necrosi pancreàtica la responsable del desenvolupament del fracàs multiorgànic que condueix a l'elevada mortalitat tardana de les PA greus⁸.

La profilaxis antibiòtica és molt debatuda^{27,28}, s'estableix però, que si hi ha més del 30% de necrosi de teixit pancreàtic és acceptada la profilaxis amb Imipenem®^{8,29,81}. Tot i que no hi ha evidència científica en els diferents articles que la utilització d'antibiòtics sigui eficaç^{81,83,84}, tots els professionals intensivistes davant d'un pacient amb SIRS persistent, fracàs multiorgànic i icterícia pauten antibioteràpia. Cal tenir en compte que l'administració indiscriminada d'antibiòtics afavoreix la resistència antibiòtica i l'aparició d'infeccions fúngiques.

L'antibioteràpia redueix la infecció de la necrosi pancreàtica però no millora la supervivència (recomanació A).

Quan se sospita una infecció de la necrosi s'ha de realitzar una TAC abdominal + punció amb agulla fina (PAAF) de les zones suggestives d'infecció a fi de confirmar-ho per estudi bacteriològic (és la única manera de diferenciar necrosi estèril o infectada en aquells malalts que pateixen un deteriorament clínic) i està acceptat el fet d'iniciar antibioteràpia intravenosa amb Imipenem® o Meropenem® durant 14 dies, tractament que es parerà si no es confirma

infecció. Si es confirma la infecció, els malalts poden necessitar un desbridament quirúrgic. Tenint en compte que la mortalitat de la necrosi estèril és baixa amb tractament conservador i que es pot córrer el risc d'infecció d'aquesta necrosi estèril es reservaran els processos invasius i la cirurgia per tractar les complicacions posteriors (abscessos, pseudoquistes,...).

6) Descontaminació selectiva de l'intestí

Consisteix en l'administració d'antibiòtic via oral i rectal per reduir la quantitat de bacteries de l'intestí ja que està demostrat que hi ha una colonització prèvia del tub digestiu pel gèrmen que després infectarà la necrosi pancreàtica. Els antibiòtics utilitzats són el Norfloxací, la Colistina o l'Amfotericina i fins i tot la Nistatina oral per disminuir la infecció per Càndides.

Hi ha estudis que demostren una disminució de la incidència d'infecció pancreàtica per gram negatius i una disminució de la mortalitat tardana en pacients tractats amb la descontaminació selectiva de l'intestí.

7) Bloquejants H₂

Sembla indicat per prevenir, empíricament, la úlcera d'estrés, però segons les recomanacions de les guies clíniques recents no seria necessari si no es desenvolupa la úlcera (recomanació C). De tota manera, no està demostrat mundialment i es segueix utilitzant com a profilaxi a tots els pacients.

8) Ingress precoç a una unitat de crítics

És un punt clau en el tractament de les PAG, per poder monitoritzar la pressió capil·lar i el volum intravascular a través d'un catèter venós central, poder col·locar una sonda nasojunal a peu de llit i sota control escòpic o endoscòpic per iniciar ràpidament la NET si no hi ha ili paralític important associat i poder iniciar tot el tractament descrit anteriorment de manera el més precoç possible i així poder modificar l'evolució de les PAG.

Es consideren tractaments ineficaços per les PA: anticolinèrgics, aprotinina, glucagó, calcitonina, inhibidors de l'anhidrasa carbònica, somatostatina i inhibidors de la fosfolipasa A₂.

9) Nutrició

És imprescindible un correcte suport nutricional⁴⁶ de de l'inici de la PA i la millor alimentació és l'enteral si no hi ha ili paralític^{21,22} (recomanació A). L'alimentació enteral per sonda nasojunal és la via més recomanable si no hi ha una correcta tolerància gàstrica a l'aliment i de vegades és preferible la combinació de nutrició enteral i nutrició parenteral total per assegurar un aport calòric suficient (recomanació C) ja que la PA és un estat hipercatabòlic²³.

TRACTAMENT DE LES COMPLICACIONS SISTÈMIQUES

1) Insuficiència respiratòria

Habitualment es requereix intubació endotraqueal i ventilació controlada amb aplicació de pressió positiva al final de l'expiració o bé ventilació no invasiva amb una cPAP.

2) Insuficiència renal

Cal l'administració de líquids i electrolits corregint l'hiperpotassèmia i l'acidosi metabòlica. Pot ser necessària l'hemodiàlisi.

3) Hipotensió

Els pacients que persisteixen hipotensos tot i la reposició adequada de volum necessiten substàncies vasopressores per via intravenosa tals com per exemple la Dopamina.

4) Altres

L'hiperglucèmia es corregeix amb insulina subcutània, l'hipocalcèmia amb gluconat càlcic en els casos severs, sinó, no requereix correcció. L'hipoalbuminèmia no s'acostuma a corregir, al contrari que l'hipomagnesèmia. L'hiponatrèmia és freqüent per formació d'ascites i edemes corregint-se quan hi ha pèrdues digestives.

TRACTAMENT DE LES COMPLICACIONS LOCALS⁸**1) Col·lecció líquida i pseudoquiste pancreàtic**

Està indicat el tractament conservador i la vigilància a fi de detectar signes d'infecció bacteriana, sangrat o augment de volum. Si apareixen aquests signes, està indicada la PAAF guiada per ECO o TAC i si es confirma infecció, caldrà un tractament quirúrgic que consistirà en drenatge extern o intern a l'estómac o al jejú mitjançant una nansa desfuncionalitzada en Y de Roux.

2) Abscés pancreàtic

A fi de disminuir l'agressivitat quirúrgica en aquells malalts crítics, es planteja la possibilitat de tractaments mínimament invasius (drenatges percutanis guiats per ECO o TAC, drenatges transgàstrics o transduodenals per via endoscòpica o laparoscòpia per accedir a l'espai retroperitoneal). L'intent de drenatge percutani ha donat resultats poc esperançadors en relació al drenatge per laparotomia. Cal tenir en compte que un abscess pancreàtic no drenat té una mortalitat propera al 100% i que la possibilitat de reintervenció per nous abscessos és alta. Un abscess pancreàtic té indicació de drenatge quirúrgic o percutani (recomanació C)⁴⁹.

3) Necrosi pancreàtica

El temps i el tipus d'intervenció en pacients amb necrosi pancreàtica és controvertit. La mortalitat de la necrosi estèril és del 10% i no s'ha demostrat que la cirurgia la disminueixi. Hi ha treballs, però, que recomanen operar necrosis extenses (>50% de la glàndula) i amb "scores" elevats d'APACHE II o Ranson. En aquesta línia, s'orienta que pacients amb necrosi estèril amb persistència o desenvolupament de fracàs orgànic tot i el tractament intensiu, es beneficien del tractament quirúrgic, però no hi ha consens sobre quin seria el moment de dir que no hi ha resposta al tractament mèdic (recomanació B). En

canvi la mortalitat per necrosi infectada pot arribar al 70-100% sense un desbridament quirúrgic agressiu.

En cas de requerir tractament quirúrgic de la necrosi infectada, el tractament es basa en la necrosectomia per laparotomies successives o a través de rentats per drenatges deixats en la primera laparotomia (recomanació A). L'objectiu és controlar el focus sèptic i disminuir l'alliberació de mediadors proinflamatoris. La necrosectomia consta de desbridament local i eliminació dels residus necròtics i dels exsudats retroperitoneals. La mortalitat en aquests pacients operats és superior al 30%, tot i que en centres especialitzats s'ha aconseguit reduir a un 10-20%⁸.

Un altre punt important és el moment més oportú per a la cirurgia de les complicacions de la PA. Es descriu que, a poder ser, la cirurgia de la necrosi pancreàtica hauria de ser cap a la 4^a setmana després de l'inici dels símptomes, ja que és en aquest temps quan la necrosi està més clarament delimitada i podem limitar millor l'extensió del desbridament quirúrgic⁸. Així també es disminueix l'hemorràgia intra i postoperatòria associada a la necrosectomia. La cirurgia abans de la quarta setmana serà per necrosi infectada i signes de SIRS.

Una altra indicació quirúrgica és una laparostomia per a disminuir el síndrome compartimental abdominal (en pacients amb pressions intraabdominals altes -PIAs-). Un cop el tractament mèdic amb sedació profunda, relaxants musculars, descompressió nasogàstrica, evacuació de l'excés de líquid intraperitoneal (hemofiltració si cal), correcció del balanç hidroelectrolític... no aconsegueix millorar una PIA > 25 mmHg, està indicada una laparostomia, que pot ser amb una bossa de Bogotà o amb teràpies més actuals com la teràpia amb pressió negativa-VAC. La descompressió abdominal serveix per millorar la disfunció orgànica ocasionada per l'augment de la pressió intraabdominal per la inflamació local i l'ili paralític associat que comporten una disminució de la perfusió orgànica i així un empitjorament dels òrgans vitals. Està escrit que una laparostomia precoç s'associa a una disminució de la mortalitat en pacients amb PAG⁷⁷. Es descriu que tot i que hi ha una milloria immediata de la PIA, els efectes d'una laparostomia no són gens

despreiables (si no es pot fer un tancament precoç per manteniment de la gravetat de la PA hi haurà un augment de complicacions des d'eventracions posteriors a fistules intestinals de difícil solució i contaminació intraabdominal amb probable empitjorament d'un estat sèptic). Un síndrome compartimental abdominal pot ajudar a augmentar l'estímul inflamatori i contribuir a desenvolupar un fracàs multiorgànic, per això, reconèixer i tractar un síndrome compartimental en el moment adequat pot prevenir aquest fracàs multiorgànic i la mort. El moment ideal per fer una cirurgia descompressiva abdominal és quan el pacient està a risc del fracàs renal. Si amb la laparostomia no s'aconsegueix una millora de la funció renal almenys evitarem deteriorar-la encara més⁷⁷.

TRACTAMENT DE LA PATOLOGIA CAUSAL

La identificació i el tractament de la patologia causal és indispensable per evitar la repetició de l'atac^{14,30}.

En les PA biliars, la realització d'una colecistectomia oberta o laparoscòpica durant el mateix ingrés en les PA lleus o en el curs d'unes 6 setmanes en les greus és el millor tractament i l'únic mètode per prevenir les recurrències^{30,31}. En els pacients amb colelitiasi i coledocolitiasi cal realitzar una colecistectomia i una extracció dels càlculs de la via biliar. La seqüència per fer-ho també és molt debatuda³¹, així com les seves tècniques (CREP i colecistectomia laparoscòpica posterior, colecistectomia laparoscòpica i posteriorment la CREP, colecistectomia laparoscòpica i extracció dels càlculs via transcística o per coledocotomia i coledocoscop, colecistectomia oberta, etc) però tot i que no és objectiu d'aquest estudi discernir quina n'és la millor opció sí que es descriu una major taxa de conversions de cirurgia laparoscòpica a cirurgia oberta en el cas de les PA greus. En el cas de malalts amb molta comorbilitat (ASA IV), la realització de la colecistectomia és debatuda, així com també la realització d'una esfinterotomia endoscòpica^{1,14}.

En aquells pacients amb PA greus d'origen litiàsic que no tenen una bona evolució en les primeres 72h també es planteja la realització d'una colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica (CREP)²⁹ i esfinterotomia en cas necessari^{34,35} però alguns autors no ho recomanen si el pacient no presenta obstrucció o sepsis biliar ja que l'exploració no aporta beneficis¹. S'expressa que de la mateixa manera que una PAAF pot infectar una necrosi estèril, una actitud quirúrgica a la papil·la de Vater podria augmentar les complicacions sèptiques pancreàtiques i la mortalitat, agreujant la PA.

Els autors seguidors de la CREP precoç³³ sustenten que la impactació d'un càlcul a l'extrem distal de la via biliar en pacients amb canal biliopancreàtic comú i refluxe biliar cap al conducte pancreàtic és el causant de l'episodi agut de PA⁹. És debatut si es pot atribuir el temps d'obstrucció biliar a

una progressió cap a una forma greu de la malaltia. Aquesta teoria és recolzada per uns i descartada per altres. Els seguidors del tractament conservador apunten que la majoria dels pacients amb PA greu d'origen litiàsic presenten una migració espontània precoç dels càlculs al duodè.

Segons Oría⁵, i el seu estudi randomitzat de 2007, no hi ha evidència de que la CREP precoç redueixi la inflamació sistèmica i local en pacients amb PA biliar i obstrucció bilio-pancreàtica, només en aquells amb colangitis associada. Per tant, no la recomana com a indicació estàndard. Dintre del camp dels seguidors de les tècniques invasives en les PA biliars, també s'ha descrit la realització precoç d'un drenatge vesicular percutani transhepàtic¹².

La única indicació de CREP urgent innegociable és quan en una PA biliar tenim un càlcul enclavat a la papil·la^{9,34,35} (vist per ECO o TAC) amb elevació progressiva de la bilirrubina, de la GGT i la fosfatasa alcalina i un quadre compatible amb colangitis aguda (menys del 5% dels casos).

Si en els pacients amb PAG es decideix un abordatge quirúrgic, la colecistectomia està indicada en el mateix moment de tractar les complicacions agudes, si és que el pacient i les condicions locals ho permeten.

En els pacients sense una patologia quirúrgica o mèdica evident, caldrà iniciar un estudi etiològic que passarà indiscutiblement per la realització d'una CREP que permet diagnosticar adequadament les obstruccions ductals no litiàsiques (tumor de papil·la o de la via biliar distal, anomalies dels conductes biliars o pancreàtics, parasitosi i disfunció de l'esfínter d'Oddi).

En el cas d'una tumoració papil·lar o d'anomalies ductals també s'ha de plantejar el tractament quirúrgic electiu.

TRACTAMENT QUIRÚRGIC: NECROSECTOMIA I DRENATGE DEL LLIT QUIRÚRGIC

La necrosectomia consisteix en ressecar els teixits necròtics respectant el teixit sà i vascularitzat, evaquant les col·leccions pancreàtiques o peripancreàtiques. És una “toilette” que s’efectua amb maniobres romes i digitoclàstia, ja que l’exploració manual permet identificar estructures nobles que l’instrument no localitzaria i lesionaria per estar localitzades enmig del teixit necròtic ^{8,26}.

Estan descrites dues tècniques quirúrgiques:

- 1) *Necrosectomia amb sutura de la laparotomia i rentat postoperatori continu de la transcavitat dels epiplons (proposat per un equip quirúrgic de la Universitat d’Ulm)*

Consta d’un rentat local contínu amb 7 litres diaris a través de dos drenatges de doble llum que s’ubiquen a la transcavitat dels epiplons i que s’exterioritzen per contravertura en ambdós flancs. El rentat es realitza fins que s’obté un líquid amb nul o escàs material desvitalitzat, es normalitzen les concentracions d’enzims pancreàtics en el líquid recollit i desapareixen els signes inflamatoris de la PA.

Aquest grup de cirurgians expressa una mortalitat del 14% però en altres centres xifra d’un 21 a un 28%.

Com a complicacions podem trobar abscessos, hemorràgies locals o difuses i fístules intestinals (per decúbit dels drenatges).

- 2) *Necrosectomia amb drenatge obert amb reexploracions planejades cada 48-72 h (proposat per Bradley III)*

El drenatge obert implica mantenir separats amb gasses, guants de goma o similar, l’estómac en sentit cefàlic i el colon transvers en sentit caudal, de tal manera que la transcavitat dels epiplons queda en comunicació amb l’exterior al finalitzar la necrosectomia.

Bradley indica cures cada 48-72 h per efectuar necrosectomies seriades. Les primeres “toilettes” es realitzen a quiròfan mentre que

quan el teixit de granulació es va extenent pel retroperitoneu es realitzaran a la UCI.

El tancament de la paret abdominal es realitzarà per segona intenció.

Complicacions: hemorràgies greus retroperitoneals i fístules digestives, sobretot pel traumatisme que comporta el recanvi del "packing". Es descriu una disminució d'aquesta complicació aplicant gasses dintre de guants de goma.

Hi ha una modificació de la tècnica: quan el teixit de granulació s'extèn pel retroperitoneu, es col.loquen dos drenatges com a la tècnica anterior i es tanca la paret abdominal. Això ha permès disminuir l'estada hospitalària i el número de reintervencions. En aquest cas, com a complicacions associades es descriuen l'evisceració i l'eventració. La mortalitat en aquest cas és del 14%.

Les complicacions de les dues tècniques són les fístules pancreàtiques (que s'autolimiten en la majoria dels casos), l'obstrucció duodenal (provocant un trastorn en el buidament gàstric) i la diabetes (en el postoperatori tardà, per pèrdua de teixit pancreàtic).

NOVETATS EN EL TRACTAMENT

A fi de millorar la lesió pancreàtica s'ha plantejat l'administració de drogues anti-proteasses com l'aprotinina i el mesilat de gabexat i substàncies com antagonistes del factor activador de plaquetes o l'octreòtide per bloquejar la reacció inflamatòria però els seus resultats no són esperançadors, pel que no es recomanen^{2,3,29}. En canvi, segons les guies clíniques japoneses, sí que recomanen la infusió contínua intravenosa d'elevades dosis d'inhibidors de les proteasses per disminuir la incidència de complicacions precoces de la PA, amb un nivell de recomanació B⁴⁹.

En els últims anys s'han presentat **fórmules de nutrició enteral immunomoduladores**, que contenen glutamina, arginina, nucleòtids i àcids grassos poliinsaturats omega 3, amb alguns beneficis en pacients greus.

La **glutamina** és un dels principals nutrients dels enteròcits i els colonòcits, la seva concentració plasmàtica i en la mucosa colònica es troba disminuïda en els pacients greus i malnutrits. La falta de glutamina a la mucosa intestinal en comporta una atrofia i afavoreix la translocació bacteriana. Hi ha estudis (com el de Ockenga y cols.) que han avaluat els efectes de la glutamina afegida a la nutrició enteral estàndard, demostrant una disminució de l'estada hospitalària però amb un cost major. Altres autors, com De Beaux, van observar que no hi havia diferències en el desenvolupament de complicacions majors mentre que l'estudi de Xian-Li i cols. manifesta una disminució del número de complicacions totals i d'infecció pancreàtica. Un meta-anàlisi d'aquests tres estudis confirma una tendència a la disminució de l'estada hospitalària però sense uns resultats concluints, pel que calen més estudis sobre l'efecte de la glutamina en la resposta inflamatòria, les complicacions infeccioses i l'evolució general de les PA per poder-la recomanar com a tractament.

L'**arginina** té efectes immunotròfics i participa en la regeneració de la mucosa intestinal en animals greument malalts. Per altra banda, té un potencial risc de lesió pancreàtica pel que el seu ús en PA és discutida⁴⁶. Estudis amb dietes immunomoduladores per via enteral en pacients amb PAG no mostren

diferències estadísticament significatives tot i que hi ha una tendència a una menor incidència de pneumònia, fracàs multiorgànic i d'estada hospitalària i a la UCI.

També s'ha parlat del tractament amb **lactobacilus activats** que podrien disminuir la taxa d'infeccions i la necessitat de cirurgia, tot i que caldrien més estudis per demostrar-ne l'efectivitat. En la aquesta línia, es podria suplementar la NET amb **probiòtics** (ex. *Lactobacilus plantarum*) per disminuir les complicacions sèptiques. Els probiòtics sembla que confereixen una menor lesió de les cèl.lules acinars i ductals, menor necrosi parenquimatososa i menor infiltrat inflamatori local. Olah va estudiar els efectes del *Lactobacilus plantarum* 299 associat a una NE amb fibra presentant una milloria de les complicacions sèptiques, disminució de la necessitat de cirurgia i disminuint l'estada hospitalària en el grup tractat.

En el moment actual, les observacions són molt prometedores però no és possible recomanar aquestes dietes degut a l'escàs número de pacients analitzats, pel que es requereixen estudis més amplis que confirmen els resultats. S'hi afegeix el fet que el cost és molt superior al de les fórmules convencionals⁴⁶.

Per altra banda, s'han descrit casos de pacients tractats amb probiòtics que han desenvolupat isquèmia intestinal no oclusiva. De tota manera, en les PA greus es té l'evidència que la lesió inflamatòria i la hipovolèmia afavoreix una disminució del fluxe sanguini intestinal i, com que els resultats d'algunes sèries mostren que els pacients han presentat alt índex d'isquèmia intestinal, es desconeix si hi ha algun mecanisme pel què tractament amb probiòtics pugui empitjorar aquest fenomen. Potser només es tracta de casualitats però, de moment, no és un tractament acceptat ni recomanat.

11. Introducció al treball.

La identificació precoç de pacients amb risc de complicacions i mortalitat en el curs d'una pancreatitis aguda greu (PAG) és un punt clau per millorar el curs evolutiu d'aquests pacients¹⁹.

Per això, hem realitzat aquest estudi descriptiu que és un anàlisi retrospectiu d'una base de dades prospectiva en el que hem anat recopilant dades que poden considerar-se factors pronòstics i els hem analitzat estadísticament per demostrar la fiabilitat en predir l'evolució i la mortalitat.

Es tracta d'una recollida de dades on compararem les diferències pronòstiques de les pancreatitis agudes greus entre les d'origen litiàsic i les d'origen enòlic, en un període de 23 anys.

Les dades s'han anat recollint durant aquests 23 anys adequant-se al protocol preexistent a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (TAC abdominal inicial en les pancreatitis agudes grau D-E i tractament conservador inicial, TAC abdominal de control als 10 dies de l'ingrés i recollida de marcadors inflamatoris i de paràmetres clínics de gravetat a l'ingrés, a les 48h i a la setmana).

Amb totes les dades obtingudes voldriem exposar les diferències pronòstiques en les PAG d'origen biliar i enòlic.

Ens agradaria apuntar que el suport del pacient en una unitat de crítics i un equip multidisciplinari és crucial per millorar la morbimortalitat d'aquests malalts.

El protocol de l'hospital es refereix a varis punts d'actuació:

- 1) Tot pacient diagnosticat a urgències de pancreatitis aguda (dolor abdominal característic i nivells d'amilasèmia tres vegades major del valor normal, independentment de l'etiologia sospitada o coneguda) és sotmès a una TAC abdominal dinàmica urgent (habitualment les primeres 24h però sobretot abans de les 72h), la qual ens orientarà sobre la gravetat en funció dels criteris tomogràfics de Balthazar.
- 2) Inicialment, la tècnica de la TAC abdominal realitzada a l'Hospital Germans Trias i Pujol és la descrita a continuació: l'estudi es realitza a 120 kV i 250 mAs en un TAC helicoidal (PQ 5000, Picker International, Highland Heights, OH). Mitja hora abans de la prova, s'administra 250-500 mL de contrast oral per assegurar l'opacificació de l'estómac i el budell. Aleshores es practica una seriada d'imatges en direcció cranio-caudal, primer sense contrast intravenós amb un gruix de tall de 10 mm, amb "pitch" d'1,5 i amb un interval de reconstrucció de 10 mm, per determinar la inflamació de la malaltia extrapancreàtica i la posició exacta de la glàndula. Segons el grau de severitat de Balthazar posteriorment, a través d'un catèter perifèric insertat a l'avantbraç s'administren 100 mL de contrast iodat automàticament amb un injector de potència a velocitat de 3 mL/segon. Passats 70 segons de l'inici de l'administració del contrast es realitza una tomografia només de l'àrea pancreàtica, amb un gruix de tall de 8 mm, "pitch" d'1,5 i interval de reconstrucció de 5mm¹⁸.

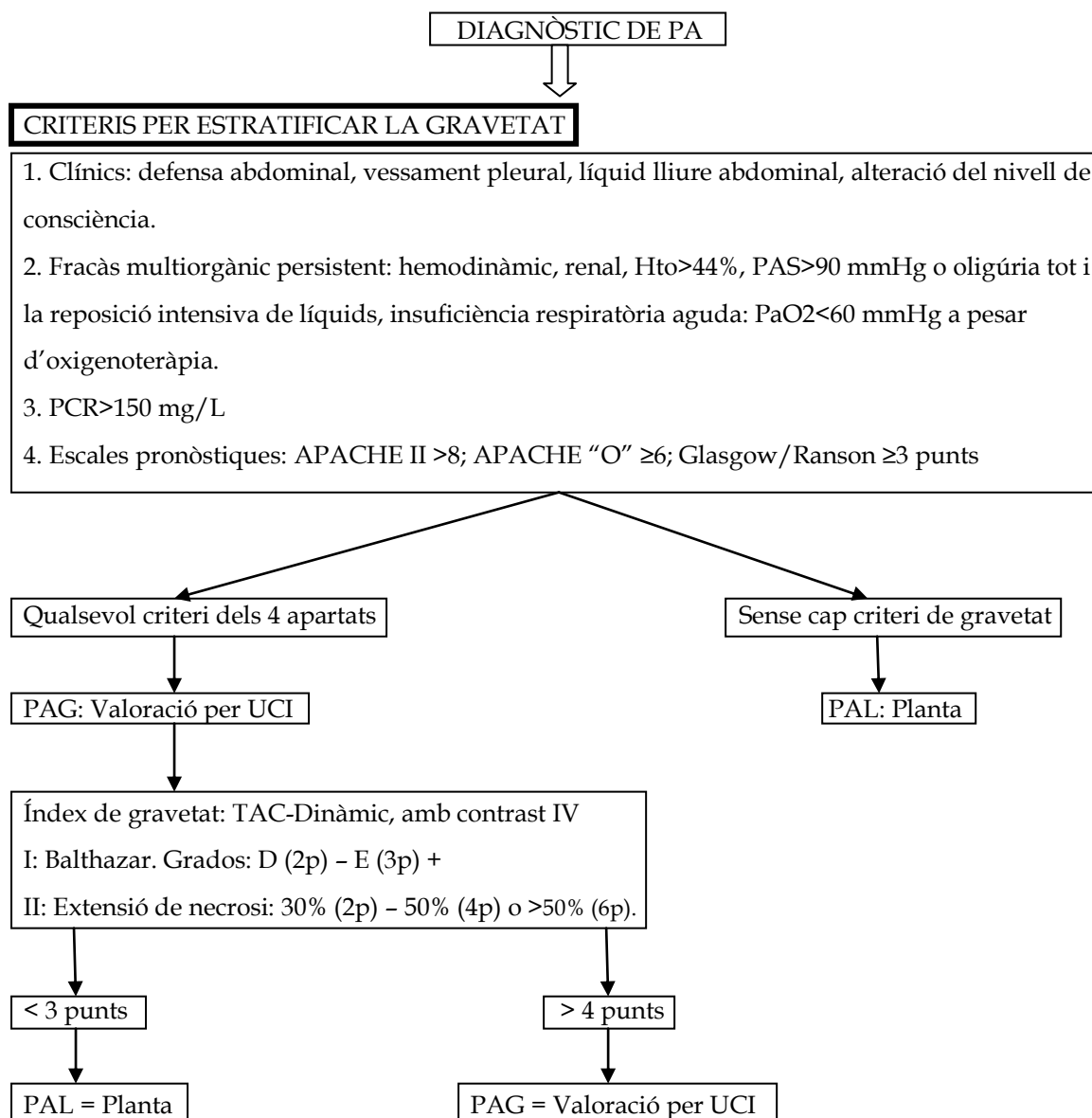
Basant-nos en l'article de Casas i cols.¹⁸ (radiòleg de l'Hospital Germans Trias i Pujol en el moment de la recollida dels casos i d'instaurar el protocol) en el que conclou que una PA lleu no desenvolupa en el temps un episodi greu (recolzat també per altres autors i altres treballs de la literatura mundial), en els casos lleus segons els Criteris de Balthazar (PA grau A, B o C) inicialment no s'administrava contrast intravenós ja que, a priori, no desenvoluparan

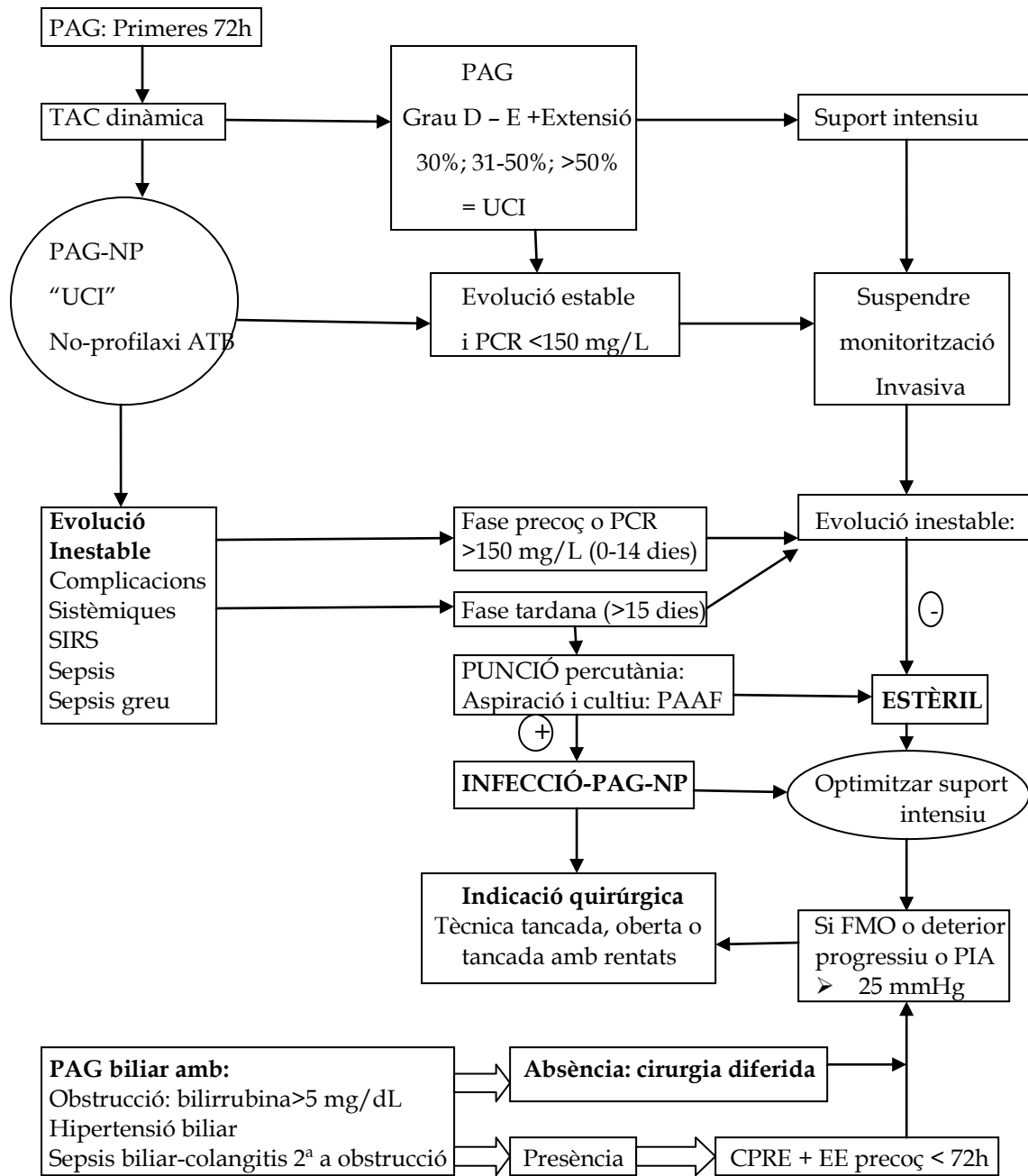
necrosi pancreàtica (el contrast realment ens ajuda a definir la necrosi pancreàtica i la seva extensió, i així la gravetat de la PA i la seva evolució). A partir de 1993, s'administra contrast intravenós a tothom, també va haver-hi canvi de l'aparell del TAC una mica posteriorment que va ajudar a millorar la qualitat de la imatge.

- 3) Amb les troballes del TAC podem identificar aquells pacients amb PA lleus en els quals a priori no hem de malgastar recursos innecessaris (UCI, antibioteràpia, nutrició enteral o parenteral...).
- 4) Segons dits criteris tomogràfics de Balthazar escollim per la nostra sèrie aquells pacients tributaris d'ingrés en una unitat de cures intensives per tractar-se, en principi, de malalts que requeriran seguiment i tractament estricte.
- 5) Definim PA greu (PAG) si per TAC simple s'observa grau D (afectació de la glàndula pancreàtica i del greix peripancreàtic associat a una col·lecció líquida intraabdominal mal definida) o E (grau D + 2 o més col·leccions líquides intraabdominals mal definides o presència de gas pancreàtic o retroperitoneal). En aquests dos casos interessa conèixer el possible grau de necrosi pancreàtica a fi de predir la gravetat i l'evolució posterior (menys del 30%, 30-50%, més del 50%) que es dona entre el 5 i el 20% dels pacients amb PA¹⁸. Si s'observen àrees hipodenses a la glàndula pancreàtica, que corresponen a àrees d'hipoperfusió, es tracta d'un pàncrees edematós; quan apareixen zones d'aspecte heterogeni suggereix que hi ha àrees de necrosi, però, per parlar de zones de necrosi pancreàtica cal administrar contrast intravenós i veure que aquestes zones hipodenses no captin el contrast.
- 6) Un TAC precoç ens ajuda al diagnòstic precoç, a la intencionalitat d'un correcte tractament a la unitat de crítics, a poder detectar els pacients que ho necessiten i així, ajustar els recursos sanitaris i aprofitar-los sense malgastar-los. Cal tenir en compte que la llarga estada a la UCI comporta una elevada despesa sanitària.

- 7) Pel nostre estudi només s'han recollit les dades de les PA greus (D i E) ingressades a la UCI del nostre centre.
- 8) Als 7-10 dies de l'ingrés, o abans si ha sigut necessari per l'evolució del pacient, es repeteix la TAC abdominal dinàmica.
- 9) A l'ingrés a UCI es recullen els paràmetres inflamatoris de RANSON i IMRIE i la PCR, l'APACHE II i el C3 i C4 es recullen a l'ingrés i es repeteixen a la segona i a la tercera setmana.
- 10) S'exclouen de l'estudi, però es descriuen per la seva particularitat, les PA fulminants i les PA enfisematoses.

ALGORITMES D'ACTUACIÓ⁵³





REVISIÓ I

ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

Es revisa la literatura mèdica en l'àmbit de la medicina intensiva, digestologia i cirurgia general i de l'aparell digestiu així com les dades del Simposium Internacional sobre Pancreatitis Aguda celebrat a Atlanta al 1992, i la 7^a Conferència de Consens de la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) sobre PAG, celebrada a Pamplona al març de 2004 i les dades de la Conferència de Consens de la Societat Americana de 2005.

Es completa l'actualització amb la recerca bibliogràfica a Medline i PubMed sobre articles publicats entre 1990 i l'actualitat amb les paraules clau: pancreatitis aguda, pancreatitis aguda greu, tractament de la pancreatitis aguda greu, pancreatitis aguda biliar, pancreatitis aguda alcohòlica, evolució de les pancreatitis agudes greus, etiologia de pancreatitis aguda, colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica i pancreatitis aguda, probiòtics i pancreatitis aguda.

HIPÒTESIS DE TREBALL

El treball presentat sorgeix de la hipòtesi que les PA greus d'origen litiàsic cursen amb una evolució més tòrpida que les PA greus d'origen alcohòlic²⁰, en el nostre medi⁴⁷. Ens hem centrat en les PAG que requereixen suport en unitats de cures intensives i hem volgut analitzar si realment les que són d'etiologia litiàsica tenen un curs evolutiu pitjor respecte a aquelles d'origen enòlic, comparant criteris clínics, analítics i radiològics.

Sospitem, així mateix, que les PAG d'origen biliar cursen amb més infeccions locals, més complicacions sistèmiques i major mortalitat, tant precoç com tardana.

Ens interessa analitzar si els resultats del TAC abdominal inicial tenen valor predictiu en l'evolució de les PAG, i creiem que en té més en el cas de les PAG d'origen litiàsic.

També voldríem analitzar si l'APACHE II, la PCR, el C3 i C4, el Ranson i l'Imrie són bons factors predictius de l'evolució de les PAG tal i com sospitem en la pràctica diària.

OBJECTIUS

OBJECTIUS PRINCIPALS

1. Analitzar les diferències pronòstiques inicials entre les PAG que ingressen a la UCI en relació a la seva etiologia i les complicacions: major infecció de la necrosi pancreàtica i major probabilitat de formació d'abscessos pancreàtics.
2. Analitzar les diferències pronòstiques inicials entre les PAG que ingressen a la UCI en relació a la seva etiologia i la mortalitat.

OBJECTIUS SECUNDARIS

3. Pancreatitis agudes, perfil de població biliar i alcohòlica.
4. Valor dels índexs de gravetat pronòstics.
5. Valor pronòstic del TAC inicial.
6. Diferències entre PA biliar i alcohòlica en relació a la infecció.
7. Mortalitat de PA biliar i alcohòlica.

METODOLOGIA

S'han analitzat de forma retrospectiva els casos de pancreatitis aguda greu (PAG) ingressats a la UCI de l'Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, que reben tractament conservador i multidisciplinari entre gener de 1984 i desembre de 2007.

El diagnòstic de la PAG segueix els criteris d'Atlanta²⁶: dolor abdominal amb amilases o lipases elevades almenys tres vegades el seu valor normal, criteris analítics (PCR >150 mg/L), valors elevats en les escales de gravetat (Ranson \geq 3, APACHE II \geq 8, Imrie \geq 3) i criteris radiològics precoços de gravetat (TAC grau D o E de Balthazar), segons el TAC abdominal realitzat durant les primeres 72h d'ingrés.

Es tracta d'una recollida de casos en els que trobem 578 pacients amb el diagnòstic inicial de PAG, però nomès 369 compleixen amb el protocol complet (tenen TAC abdominal grau D o E, amb o sense necrosi pancreàtica i han rebut tractament conservador d'entrada).

Nosaltres recolzem el nostre treball, com ja s'ha comentat, en l'estudi publicat a l'AJR l'any 2004 i realitzat al nostre hospital, pel radiòleg Dr. Darío Casas, el qual demostrava que els resultats d'un TAC abdominal dinàmic precoç, en les primeres 72h, per sí sols, eren un bon indicador de severitat de la PAG¹⁸. En l'article també s'apuntava que el grau de TAC no varia amb els dies d'ingrés ja que la necrosi es desenvolupa els primers 2-4 dies després de l'inici dels símptomes i rarament progressa, pel que seria clarament avantatjós conèixer l'abast de la lesió el més aviat possible per poder detectar aquells casos més greus i tractar-los correctament en una unitat de crítics.

El **tractament conservador** al qual ens referim inclou a tots els pacients que ingressen a la UCI en les primeres 72h de l'inici dels símptomes, amb un diagnòstic de pancreatitis aguda, amb un TAC abdominal grau D o E amb o sense necrosi, amb una PCR > 150 mg/dL, amb un APACHE II \geq 8, Ranson \geq 3 i/o Imrie \geq 3, amb qui s'inicia tractament antibiòtic empíric si cal i nutrició enteral per sonda nasojunal precoç (tema d'una altra tesi doctoral del mateix equip de treball) i amb control hemodinàmic estricte, de la PVC i de la pressió intraabdominal mitjançant un catèter urinari. El pacient ingressat per una PA necessita un radiòleg per la realització de l'ecografia precoç per descartar l'origen biliar i control del líquid lliure i les col·leccions peripancreàtiques, necessita un TAC abdominal per a control evolutiu o en el moment que ho precisi. Cal un cirurgià per valorar la necessitat de desbridament quirúrgic o necrosectomia, laparostomia o de cirurgia biliar (encara que en el tractament conservador d'entrada el tractament mèdic és l'inicial i el cirurgià només actua en cas de les PA enfisematoses, en cas de complicacions a partir de la primera setmana o en cas de síndrome compartimental). El pacient pot necessitar un digestòleg si hi ha un càlcul enclavat a la papil·la per a realitzar una CREP o un microbiòleg per descartar infecció de la necrosi pancreàtica.... és a dir, un equip multidisciplinari.

A continuació es descriuen els criteris d'inclusió i exclusió dels pacients a l'estudi.

CRITERIS D'INCLUSIÓ A L'ESTUDI

- Evolució clínica de la pancreatitis menor o igual a 72h.
- Algun criteri de PA greu: dolor amb defensa abdominal, vessament pleural, alteració de consciència.
- Amilases tres vegades el valor normal
- TAC abdominal dinàmica en les primeres 72h d'ingrés amb PA grau D o E amb o sense necrosi. El vessament pleural vist per radiografia de tòrax o líquid lliure intraabdominal amb una ecografia dintre el contexte d'una PA també pot suggerir gravetat.
- PCR > 150 mg/dL.
- APACHE II ≥ 8 , Ranson ≥ 3 o Imrie ≥ 3 .
- PA biliars (diagnosticada per ecografia) i alcohòliques (presa de >40-60 gr d'alcohol al dia)

CRITERIS D'EXCLUSIÓ DE L'ESTUDI

- PA idiopàtiques (no s'ha pogut arribar a un diagnòstic etiològic però no ho hem pogut definir a pesar de discutir-ho en sessions d'experts i després de revisar-ho entre tots i tota la història clínica).
- PA medicamentoses
- PA post-esfinterotomia retrògrada endoscòpica
- PA bilio-alcohòliques. Les hem descartat per no poder identificar quina n'ha estat la causa de la PA, ja que es tracta de pacients amb enolisme important o que expliquen una transgressió alcohòlica severa els dies previs a l'ingrés (>40-60 gr al dia) però que s'ha observat colelitiasi o fang biliar per ecografia. Són 35 casos, un número gens despreciable.
- PA traumàtiques
- PA per SIDA
- Pacients traslladats a altres hospitals en els primers dies d'ingrés, per no poder-se complir el tractament conservador.

- Pacients ingressats a UCI després de 4 dies de l'inici dels símptomes.
- Pacients que han estat intervinguts quirúrgicament per abdomen agut trobant-se una PAG durant la laparotomia.
- Pacients morts a causa de la patologia associada.

Així, de les 578 PAG descartem aquelles d'origen traumàtic, per SIDA, aquells pacients que han sigut donats d'alta a altres hospitals en els primers dies d'ingrés a la UCI o aquells que ingressen a la UCI després de 4 dies de l'inici dels símptomes, ja que es considera que no s'ha pogut fer un tractament acurat d'entrada.

Dels 369 pacients que compleixen el protocol, se n'exclouen inicialment de l'estudi 36, per no adequar-se als criteris establerts. D'aquests 36 malalts, 6 pacients foren operats sota el diagnòstic d'abdomen agut arribant-se al diagnòstic de PA durant l'acte operatori, 3 varen morir per patologia associada (el motiu d'ingrés a UCI no era acurat i es tractava de pacients amb altre diagnòstic però que tenien amilases elevades i es va considerar una PA) i 3 van ser donats d'alta abans d'acabar el protocol. 24 pacients d'aquests 36 es descarten per presentar un grau de PA menor de D en el TAC abdominal dinàmic inicial i sense criteris de gravetat.

D'aquestes 333 PAG ingressades a la UCI en descartem 9 més en que es va requerir una actuació quirúrgica d'entrada per colangitis associada. Per tant, aquests malalts no entren en el protocol de tractament conservador perquè ja es fa una maniobra agressiva inicial sobre el malalt però inicialment van rebre el tractament mèdic necessari.

El treball es basa en l'estudi de l'evolució de les PAG segons la seva etiologia biliar o alcohòlica i la seva comparació entre les complicacions, mortalitat i els factors pronòstics que ens puguin ajudar en la predicció de gravetat de la malaltia en funció de l'etiologia. Però abans definirem un grup de

pacients amb una mortalitat i una infecció molt precoces que comporten una major gravetat i són PA dignes de menció.

Dintre d'aquest grup de PAG amb mortalitat precoç trobem dues formes de presentació ben diferenciades:

Nosaltres anomenem PA Fulminants a aquelles amb una mortalitat precoç (durant les primeres 48h d'ingrés) associat a fracàs multiorgànic que descriurem en l'apartat de resultats. És cert que no és una nomenclatura acceptada a l'última classificació d'Atlanta però és com nosaltres la descrivim des de fa anys.

En aquest mateix grup trobem les PA Emfisematoses que es descriuen com pacients amb una infecció i un abscess inicials en PA de menys de tres dies d'evolució. La definirem també més endavant.

Posteriorment analitzem les PAG en tractament conservador on s'estudien els diferents factors pronòstics (Ranson, Imrie, índex de TAC, PCR, C3/C4 i APACHE II) i la seva probabilitat de predicció de gravetat de les PAG. En aquest grup analitzem 147 PAG biliars i 85 alcohòliques diferenciant dos grups de treball segons l'etiologia, entre els que compararem les diferents variables a estudi.

En l'anàlisi estadístic de les dades no s'ha diferenciat si les PA eren recidivants o bé un primer episodi. Però hi ha un apunt de dades: en total, hi ha 38 pancreatitis agudes recidivants, 24 són alcohòliques i 14 biliars i veurem si es pot treure algun resultat molt esquet i preliminar segons l'anàlisi estadístic.

El tamany de la mostra (232 pacients) sembla adequat per a concloure alguns resultats, ja que les hipòtesis es poden contrastar, com així es veurà en l'anàlisi estadístic, el qual es realitza majoritàriament amb la χ^2 i en algun cas amb la F de Fisher (per les variables amb "n" petita i en casos en que el test de la χ^2 és qüestionable per valors "missing" en els que ajustarem millor els càlculs amb la F de Fisher). També s'avalua la supervivència amb les gràfiques de

Kaplan i Meier i gràfiques de Wilcoxon. Podem dir doncs que la mostra és adequada perquè hem demostrat prou potència estadística almenys per contrastar la hipòtesi en relació a l'etiologia.

Es tracta d'un estudi retrospectiu amb anàlisi d'una base de dades prospectiva (una cohort de seguiment històrica) on podrem analitzar diferents variables per estimar el risc de cadascuna d'elles sobre el pronòstic i l'evolució de les pancreatitis agudes greus.

RESULTATS

A. GENERALITATS

En total hem revisat 333 PA amb els criteris d'inclusió mencionats anteriorment.

Un cop descartades les corresponents pancreatitis segons els criteris d'exclusió (pàg. 114) en queden 324. També es descarten 9 pacients ingressats a la UCI sota el diagnòstic de PAG en que no es va poder dur a terme el tractament conservador ja que es va realitzar una actuació quirúrgica d'entrada sobre la via biliar. Aquests casos, com que hi ha hagut una actuació inicial després del diagnòstic de la PA i no només tractament conservador, es descarten.

A destacar que entre les PA en les que s'ha pogut realitzar un tractament conservador trobem 35 pancreatitis bilio-alcohòliques en les que no sabem l'etiologia i per tant no s'ha desxifrat si la PA és per alcohol o litiasi biliar.

Taula 10. Del total de les PAG ingressades a UCI (324), diferenciem en una taula explicativa les PAG que han pogut seguir un tractament conservador, les PA fulminants i les PA emfisematoses. També es descriu la mortalitat general, la infecció de la necrosi i la formació d'abscess pancreàtic en funció de l'etiologia. *9 intervencions.

	Total PAG	Biliars	Alcohòliques	B/OH	Idiopàt	Post- CREP	Altres
<i>Total</i>	324*	166 (51,2%)	86 (26,5%)	36 (11,1%)	23 (7,1%)	5 (1,54%)	8 (2,5%)
- PA en tto conservador	297	147	85	35	18	5	7
- Fulminants	18	12	1	0	4	0	1
-Emfisematosa	9	7	0	1	1	0	0
<i>Mortalitat</i>	64	12+4+25=41 (24,7%)	4+1=5 (5,81 %)	1+5=6 (16,66%)	4+5=9 (39,13%)	1 (20%)	1+1=2 (25%)
<i>Infecció</i>	59	37 (22,29%)	8 (9,4%)	6 (17,14%)	5 (27,78%)	1 (20%)	2 (28,57%)
<i>Infecç necrosi</i>	26	18 (10,84%)	2 (2,35%)	3 (8,57%)	2 (11,1%)	0	1 (14,28%)
<i>Abscés</i>	33	19 (11,44%)	6 (7,05%)	3 (8,57%)	3 (16,67%)	1 (20%)	1 (14,28%)

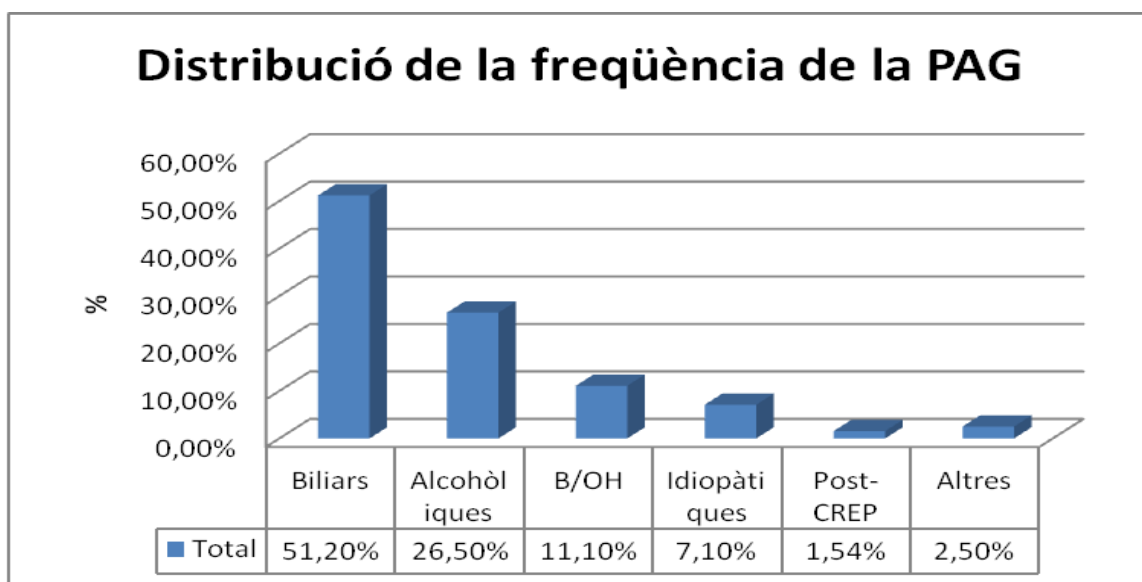
Les PA en tractament conservador són 297 casos amb les etiologies més freqüents biliar i alcohòlica però també trobem 35 casos de pancreatitis bilio/alcohòlica, 18 pancreatitis idiopàtiques, 5 pancreatitis post-CREP i 8 d'altres etiologies. De les PA biliars, en tractament conservador en tenim 147, 12 de presentació fulminant i 7 emfisematoses. De les PA d'origen enòlic, en tractament conservador en tenim 85, 1 de presentació fulminant i cap emfisematosa.

Tenint en compte les PA amb mortalitat precoç (fulminants i emfisematoses) i les PA en tractament conservador podem definir que:

La mortalitat global (precoç i tardana) de les PAG d'origen biliar és del 24,7% mentre que la mortalitat global de les PAG d'origen alcohòlic és del 5,81%.

La infecció, en general, és més elevada en les PA biliars (22,29%) que en les PA alcohòliques (9,4%). La infecció de la necrosi també és més elevada en les PA d'origen biliar (10,84%) que en les PA d'origen alcohòlic (2,35%) i la formació d'abscess pancreàtic també és més elevada en les PA biliars (11,44%) que en les PA alcohòliques (7,05%).

Gràfic 1. Anàlisi descriptiu (en percentatges) de les PAG ingressades a la UCI.



L'anàlisi descriptiu de les PA ingressades a la UCI ens mostra que l'etiologia més freqüent de les PA és la biliar, amb un 51,2% dels casos. Veiem que la prevalença de l'etiologia biliar en les pancreatitis agudes greus ingressades a la UCI és francament més elevada que la resta d'etiologies: en més d'un 50% dels casos els pacients que ingressen sota l'orientació diagnòstica d'una pancreatitis aguda aquesta serà litiàsica, en el nostre medi. A Espanya, Grècia i Itàlia (en el sud d'Europa bàsicament) l'etiologia biliar és la més freqüent, entre un 40-60% de les PA són biliars. En canvi, l'etiologia alcohòlica és més freqüent a Anglaterra on només un 30-50% dels casos seran d'etiologia litiàsica mentre que va en augment el número de casos de PA enòliques. En general, al nord d'Europa predomina l'etiologia alcohòlica, a Hongria hi ha un augment de la incidència de PA alcohòliques, també en relació a un augment de l'hàbit enòlic social. A EEUU hi ha un predomini de PA alcohòliques i a centre i sudamèrica un predomini de biliars⁹².

El gràfic també mostra que la segona etiologia més freqüent en el nostre medi és l'abús d'alcohol (26,5%), dades que coincideixen amb les descrites arreu on segons està escrit entre el 10 i el 25% de les PA són alcohòliques en una població europea. Es defineix abús d'alcohol a la ingesta superior a 40-60 gr d'alcohol al dia.

Un 11,1% són pancreatitis bilio-alcohòliques, en les que no s'ha pogut aclarir quina ha estat l'etiologia causant de la pancreatitis en el moment de l'ingrés a UCI. Es tracta de pacients enòlics o bé que han realitzat una transgressió enòlica important les hores prèvies al diagnòstic i que en l'ecografia abdominal s'ha demostrat litiasi biliar. En el nostre hospital, les hem tractat igual que les biliars, donada la major severitat d'aquestes últimes i la seva elevada freqüència.

Un 7,1% de les pancreatitis agudes són idiopàtiques, en les quals no s'ha pogut establir una causa desencadenant. Es descriu que en una sèrie hospitalària les PA idiopàtiques han de ser menors del 10%, a fi de poder assegurar que s'han realitzat tots els estudis necessaris per poder arribar a un diagnòstic però sense èxit en els seus resultats. En aquest grup probablement

s'haguessin pogut considerar biliars si s'hagués fet un estudi acurat de la bilis ja que moltes vegades les PA idiopàtiques poden acabar essent biliars.

Les PAG post-CREP en el nostre hospital han sigut anecdòtiques, amb un 1,54% dels casos.

Com a altres causes de pancreatitis hi ha per exemple la medicamentosa.

En resum, en el nostre medi i tenint en compte els nostres resultats, la probabilitat que una **PAG** sigui **litiàsica** és del **51,2%**, la probabilitat que una **PAG** sigui **enòlica** és d'un **26,5%**, la probabilitat que una **PAG** tingui una etiologia no clarament definida entre **litiàsica o enòlica** és del **11,1%** i la probabilitat que una **PAG** sigui idiopàtica és del **7,1%**.

B. PANCREATITIS FULMINANTS I EMFISEMATOSES

Hi ha un grup de pancreatitis que es presenta amb una elevada mortalitat precoç en les que el curs evolutiu és molt tòrrid i no es pot dur a terme un tractament conservador. L'objectiu del nostre estudi és analitzar les PA en tractament conservador però per la importància de les PA fulminants i emfisematoses cal fer-ne un esment.

De les PA amb mortalitat precoç es diferencien clarament dues formes de presentació: les PAG **fulminants** i les **emfisematoses**. Les dues s'inclouen en el grup de mortalitat precoç perquè desenvolupen fracàs multiorgànic des de l'inici i refractari al tractament mèdic que se'ls pot oferir a la UCI i en la majoria de casos són èxits a les primeres 48 hores d'ingrés.

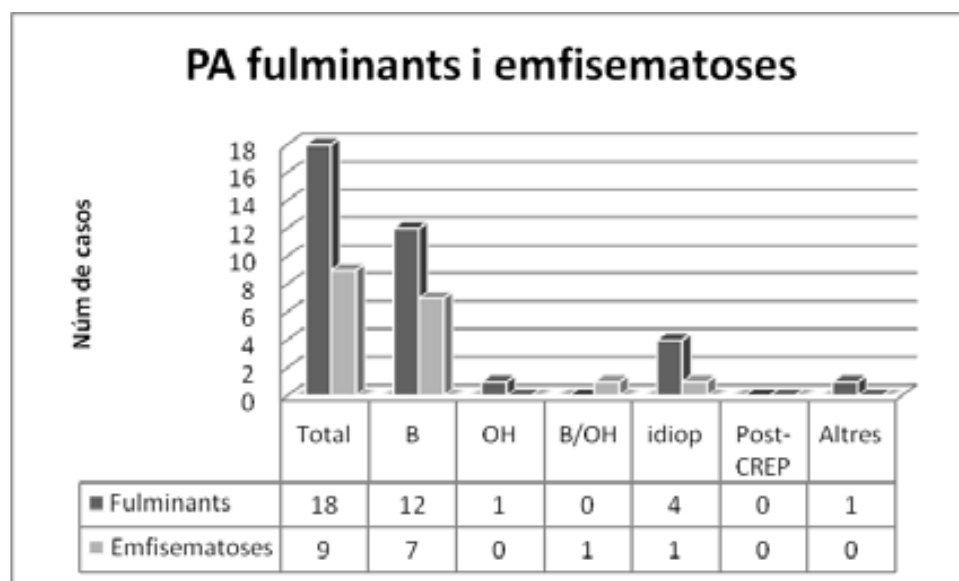
Són nomenclatures no acceptades a l'última classificació d'Atlanta²⁶ però que nosaltres utilitzem i creiem oportú la seva descripció per apuntar la nostra realitat sobre la mortalitat precoç de les pancreatitis agudes greus. Però hi ha autors com Johnson⁵⁵ i revistes com l'American Journal of Gastroenterology (i autors com Sharma)⁵⁴ que comencen a utilitzar aquesta nomenclatura o bé el nom de "PA amb fracàs multiorgànic persistent durant la primera setmana amb mortalitat precoç" que equival a PA fulminants.

Les Pancreatitis Fulminants o pancreatitis amb fracàs multiorgànic agut com s'anomenen recentment són les que presenten una elevada mortalitat durant els primers dies de la seva evolució (en tot l'estudi, nosaltres hem considerat una PA fulminant quan el pacient s'ha mort durant la primera setmana d'ingrés, sobretot durant les primeres 48h). La mortalitat precoç pot ser deguda a una alliberació exagerada de mediadors inflamatoris i citoquines que causen un fracàs multiorgànic imparabile associat també probablement a una necrosi isquèmica pancreàtica.

Una Pancreatitis Emfisematosa (gas peripancreàtic en el TAC dinàmic d'ingrés) és excepcional. Es tracta una necrosi pancreàtica infectada amb pneumoperitoni i retro pneumoperitoni i abscess inicial. És una forma d'infecció pancreàtica caracteritzada per la presència de gas al pàncrees i al seu voltant causat per gèrmens productors de gas (anaerobis com E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Bacteriodes o Clostridium perfringens)⁵⁰. Ocasionalment també podem trobar abscessos pancreàtics o peripancreàtics en una pancreatitis de recent diagnòstic (menys de 3 dies) que també incloem en aquest grup. En aquest grup, la indicació quirúrgica és urgent i tot i que amb mortalitat elevada, hi ha possibilitat de supervivència.

Anàlisi descriptiu de les PA amb mortalitat precoç.

Gràfic 2. Distribució en percentatges de les PA fulminants i emfisematoses segons l'etiologia.



De les PAG, 18 casos van desenvolupar una PA fulminant (5,56%) i 9 una PA emfisematosa (2,78%). Per tant, un **8,33%** de les PAG poden ser **fulminants o emfisematoses**.

És important remarcar que en el grup de les PAG litiàsiques, 12 pacients van cursar amb PA fulminants essent èxits a les poques hores d'ingrés: **29,3% de les PA ingressades a la UCI amb etiologia biliar poden ser fulminants i per tant amb elevadíssima probabilitat de mort.** ($p=0,45$).

En el grup de les PAG que ingressen a la UCI i que són d'etiologia alcohòlica només trobem un cas de PA fulminant i cap emfisematosa. Malgrat que inicialment els resultats semblen orientar cap a una major gravetat en les pancreatitis biliars l'anàlisi estadístic no ho confirma ($p=0,45$).

Destaquem que 4 casos de PA fulminants van quedar sense diagnòstic etiològic (1,23%, 4/324), essent etiquetades de PA d'origen idiopàtic, però sabem que alguns casos de PA idiopàtiques acaben essent biliars. En aquests casos, no és que no haguem pogut arribar a un diagnòstic etiològic estricte, és que no hi ha temps de poder diagnosticar ja que la PA és tant severa i l'evolució és tant ràpida que no tenim temps d'estudiar-la. Moltes vegades inclús pot tractar-se d'una necrosi pancreàtica extensa amb isquèmia intestinal i per tant, amb pronòstic infaust. Per tant, les PA biliars sembla que evolucionen de forma més fulminant.

De les PA emfisematoses, dir que són 9 casos (2,7% del total de les PAG (9/333)) i d'aquests, 7 són biliars (4,21%), cap enòlica, 1 que podia ser d'etiologia biliar o alcohòlica i 1 idiopàtica. És important destacar que de les PAG, un 2,78% pot ser emfisematosa i per tant, tenir un pronòstic fatal. **Un 4,22% de les PA ingressades a la UCI d'etiologia biliar poden ser emfisematoses** i també tenir un pronòstic molt greu.

Les PA post-CREP no varen cursar com PA emfisematoses ni fulminants.

Dintre del grup d'"altres" destaquem un PA fulminant medicamentosa (per ciclosporina).

Taula 11. Distribució de les PA fulminants i emfisematoses, en percentatges.

	<i>Total PAG</i>	<i>Biliars</i>	<i>Alcohòliques</i>
<i>Total</i>	324	166 (51,23%)	86 (26,54%)
<i>- Fulminants</i>	18 (5,56%)	12 (7,23%)	1 (1,16%)
<i>- Emfisematoses</i>	9 (2,27%)	7 (4,22%)	0 (0%)
<i>Mortalitat precoç</i>	23*		

*Els 23 morts estan distribuïts de la següent manera: les 18 PA fulminants es moren i 5 de PA emfisematoses biliars.

$p=0.4515$

En conclusió, la probabilitat de presentació d'una PA biliar en forma fulminant o emfisematosa no és despreciable (8,33%) i tenint en compte l'elevada mortalitat en aquests grups de pacients és important tenir-los en compte.

C. PANCREATITIS AGUDES GREUS EN TRACTAMENT CONSERVADOR

Taula 12. Anàlisi descriptiu univariant de les PAG ingressades a UCI en tractament conservador:

	<i>Biliars</i>	<i>Alcohòliques</i>	<i>p</i>
Sexe			
Homes	38,1%	91,8%	<.0001
Dones	61,9%	8,2%	<.0001
Edat			
Homes	58,2	41,7	<.0001
Dones	63,4	39	<.0001
Factors pronòstics			
Ranson	4,6	3,4	<.0001
Imrie	4,5	3,1	<.0001
IT	5,3	5,8	0.0116
APACHE II	11,7	8,7	<.0001
PCR	268,8	253	0.4699
C3	77	100,6	0.0006
C4	23,4	29,7	0.0460
Infecció			
Total	25,2%	9,4%	0.0122
Necrosi infectada	48,7%	2,5%	0.0122
Abscés	51,35%	7,1%	0.0122
Mortalitat			
Total	17,01%	4,71%	0.0063
Necrosi infectada	64%	25%	
Abscés	24%	50%	
IT			
3-4	61%	37,88%	0.0116
5-6	20%	42,42%	0.0116
7-8	9%	9,09%	0.0116
9-10	10%	10,61%	0.0116

1. ANÀLISI DESCRIPTIU DE LES PANCREATITIS AGUDES GREUS INGRESSADES A LA UCI

L'anàlisi que s'anirà realitzant a partir d'aquest moment és amb les PAG ingressades a la UCI en les que s'ha realitzat tractament conservador i en exclusiva les d'etiologia biliar i alcohòlica. En total el número de casos de l'estudi són 232.

a. Anàlisi descriptiu univariat dels aspectes epidemiològics de les PA en relació a la seva etiologia.

En els últims 23 anys s'han recollit 147 pacients amb PAG biliars i 85 enòliques els aspectes epidemiològics següents:

EDAT

L'edat mitjana dels homes és de 58,2 anys en les PA biliars i de 41,7 anys en les alcohòliques. En les dones, l'edat mitjana de les PA biliars és de 63,4 anys mentre que l'edat mitjana de les PA alcohòliques és de 39 anys.

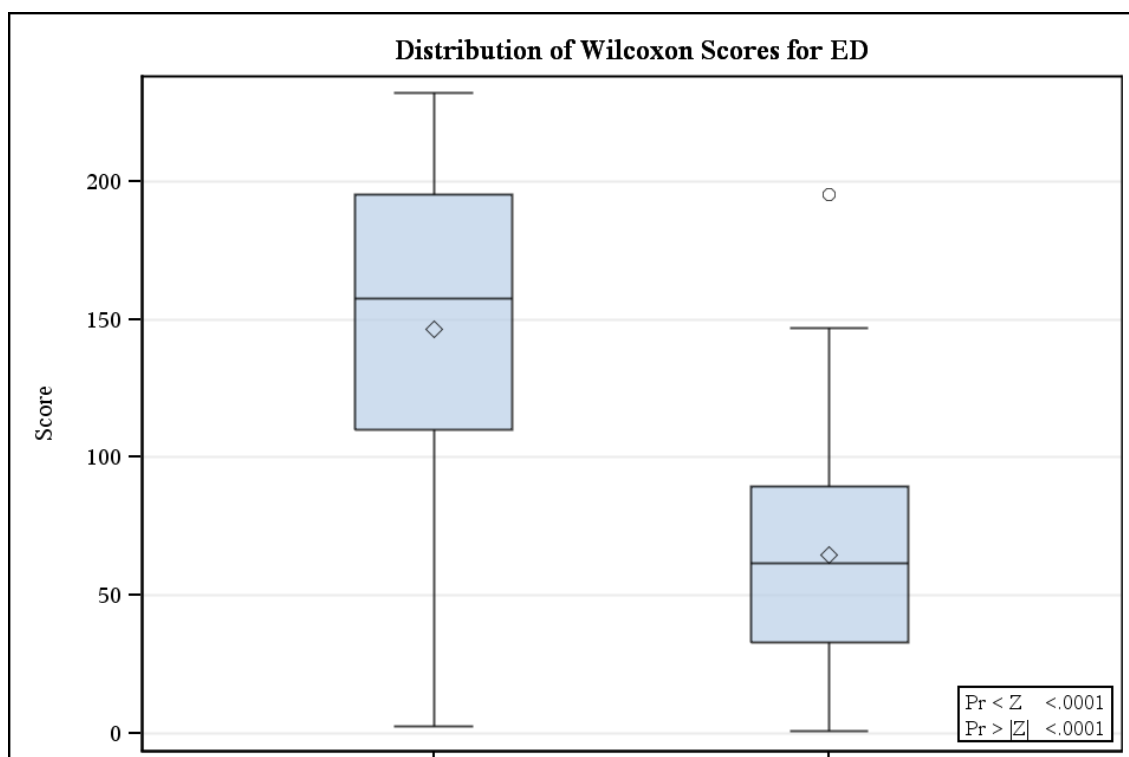
L'anàlisi univariat de l'edat, utilitzant la χ^2 mostra una significació estadística amb una $p < .0001$, així, podem dir que **les PA biliars són més freqüents en gent més gran i les PA alcohòliques en gent més jove.**

Taula 13. Anàlisi univariat de l'edat segons l'etiologia de les PAG ingressades a la UCI.

	N	mitjana	SD	mín	màx
Biliars	147	61.39	14.48	21	86
Alcohòliques	85	41.49	10.67	18	72

$p < .0001$

Gràfic 3. Distribució de Wilcoxon per l'edat.



Les PA biliars són més freqüents en gent més gran que les alcohòliques, el percentil 25 de les biliars és més alt que el percentil 75 de les alcohòliques, amb una mitja i mitjana també molt més elevades en les biliars.

SEXE

Taula 14. Anàlisi univariat del **sexe** segons l'etiologia de les PAG ingressades a la UCI. En negreta el número de casos. A sota el percentatge total.

	Homes	Dones
Biliars	56 38.10%	91 61.90%
Alcohòliques	78 91.76%	7 8.24%

p < .0001

Podem concloure, que, en relació al sexe, **les PA biliars es presenten més freqüentment en dones (61,9%) i les alcohòliques en homes (91,8%)**. Amb una *p* menor de 0,0001 amb un estudi estadístic univariat per a variables fixes en el temps (χ^2), per tant, les diferències són estadísticament significatives i podem assegurar fins a aquest moment que el sexe és un aspecte epidemiològic clau en l'etiologia de les PA.

b. Anàlisi descriptiu univariat dels factors pronòstics o criteris de gravetat en les pancreatitis agudes greus segons la seva etiologia.

Definim PAG a aquelles pancreatitis agudes amb un Ranson i Imrie major o igual de 3, una PCR major de 150, un APACHE major o igual a 8 i amb un grau de TAC D o E; que són les que s'ingressen a la UCI.

Al nostre hospital i per protocol establert, quan un pacient es diagnostica clínica i analíticament d'una PA es realitza un TAC abdominal, si aquest TAC mostra una PA grau D o E s'administra contrast iv per observar-ne una possible necrosi pancreàtica. Un TAC D o E amb o sense necrosi és criteri d'ingrés a UCI i són les PA que hem analitzat. A partir d'aquí, la nostra hipòtesi es basa en la sospita que la gravetat de les PAG entre els dos grups estudiats és diferent: les PAG litíasiques tenen uns valors d'APACHE, RANSON, IMRIE i PCR majors però paradoxalment un valor d'índex de TAC menor que les PAG alcohòliques.

A l'ingrés es recullen els següents paràmetres (taula 15):

	<i>Biliars 147</i>	<i>Alcohòliques 85</i>	<i>P</i>
Ranson	4,6	3,4	<.0001
Imrie	4,5	3,1	<.0001
IT	5,3	5,8	0.0116
APACHE II	11,7	8,7	<.0001
PCR	268,8	253	0.4699
C3	77	100,6	0.0006
C4	23,4	29,7	0.0460

b.1. Ranson

Donat que les diferències en la probabilitat de mortalitat són entre Ranson < 3, amb Ranson 3-4 i Ranson > 4, en el treball hem fet aquesta classificació.

Taula 16. Valor de Ranson en relació a l'etiologia.

	<3	3-4	>4	Total
Biliars	18	57	72	147
	12,24%	38,78%	48,98%	
Alcohòliques	32	34	19	85
	37,65%	40%	22,35%	

p<.0001

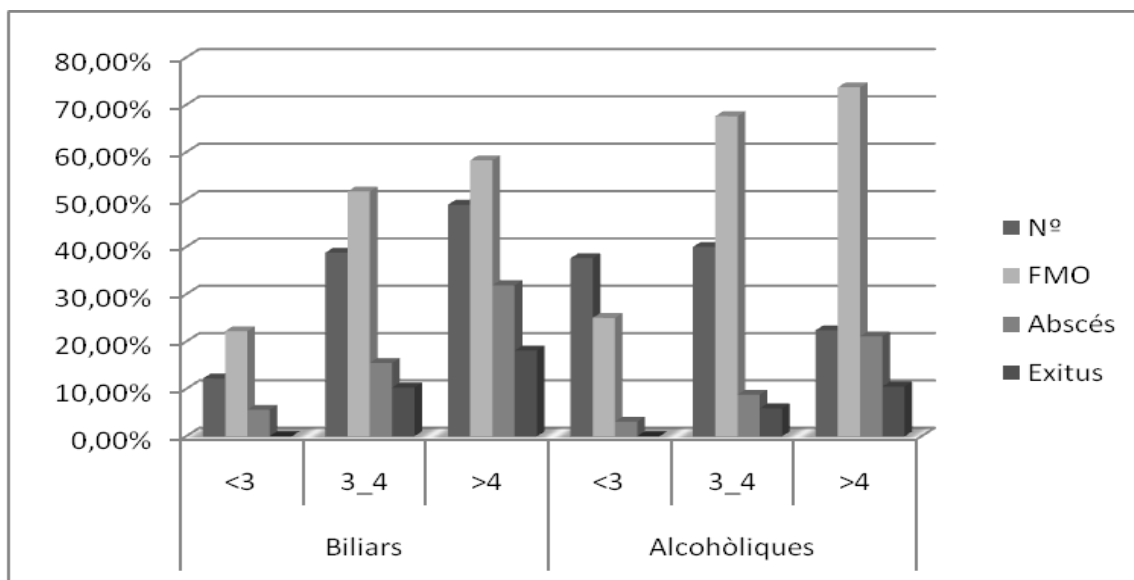
El valor de Ranson és més alt en les PA biliars que en les alcohòliques, paral·lelament el valor de Ranson més baix (< 4) és més freqüent en les alcohòliques. Els resultats, que són estadísticament significatius responen a la hipòtesi que ens havíem plantejat: el Ranson és un traductor de severitat inicial i per tant, en suposició que les PA biliars són més greus, cursen amb un Ranson d'entrada més alt.

Taula 17. Característiques del Ranson en relació a l'etiologia:

Ranson	Biliar 147			Alcohol 85		
	<3	3-4	>4	<3	3-4	>4
Nº	12,2%	38,78%	48,9%	37,6%	40%	22,4%
FMO*	22,2%	51,7%	58,3%	25%	67,6%	73,7%
Abscés	5,6%	15,5%	31,9%	3,1%	8,8%	21,1%
Exitus	0%	10,3%	18,1%	0%	5,9%	10,5%

*FMO: fracàs multiorgànic

Gràfic 4. Característiques del Ranson en relació a l'etiologia.



Es posa de manifest que a mesura que augmenta el valor de Ranson trobem més número de PAG d'etiologia biliar essent pràcticament un 50% les PAG biliars amb Ranson > 4 (una PA amb Ranson > 3 ja es considera greu). Contràriament, a mesura que augmenta el valor de Ranson trobem cada vegada menys PA d'etiologia alcohòlica, les qual tendeixen a tenir un Ranson més baix (37,65% tenen un Ranson <3 i només un 22,4% tenen un Ranson >4).

A mesura que augmenta el Ranson, augmenta el FMO i destaca que amb una PAG amb Ranson > 4 el FMO és de més del 70%. A mesura que augmenta el Ranson augmenta la formació d'abscessos i a mesura que augmenta el Ranson augmenta la mortalitat. Això tradueix que el Ranson és un criteri que tradueix reacció inflamatòria.

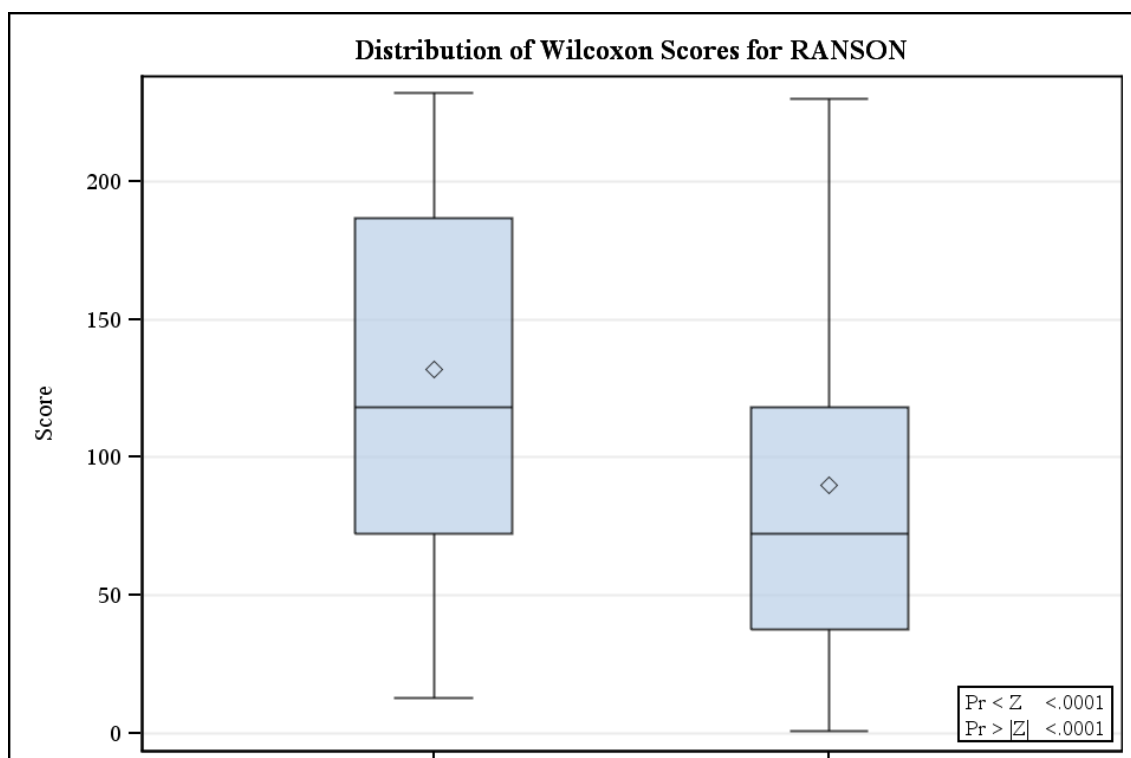
L'anàlisi estadístic univariat amb el test χ^2 mostra una $p < 0.0001$ pel que podem dir que les PA biliars són més greus que les alcohòliques si ens basem en el valor de Ranson inicial.

El Ranson també el podem considerar una variable quantitativa (taula 18):

	<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>SD</i>	<i>Mín</i>	<i>Màx</i>
Biliars	147	4,60	1,95	1,00	11,00
Alcohòliques	85	3,40	1,99	0	9,00

$p < .0001$

Gràfic 5. Distribució de Wilcoxon per a Ranson inicial.



El Ranson té valors significativament més alts en les PA biliars que en les alcohòliques, com es mostra segons la distribució de Wilcoxon.

b.2. Imrie

També anomenada escala modificada de Glasgow, és un altre criteri pronòstic de recollida a l'inici.

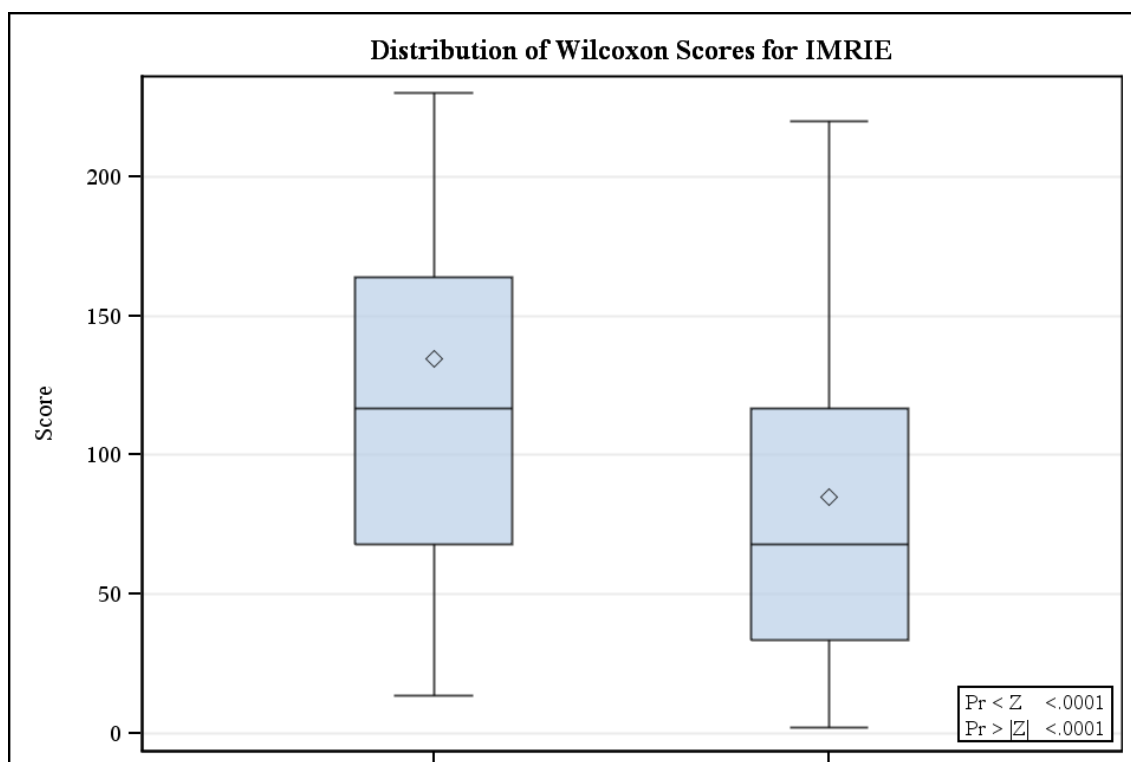
Taula 19. Valor de Imrie en relació a l'etiologia.

	<3	≥3	<i>Total</i>
Biliars	12	135	147
	8,16%	91,84%	
Alcohòliques	31	54	85
	36,47%	63,53%	

p<.0001

Tenim més número de PA biliars amb Imrie ≥3 (91,84%) que de PA alcohòliques (63,53%), i aquests resultats són estadísticament significatius mantenint la hipòtesi inicial de que les PA biliars cursen amb paràmetres inflamatoris inicials són més elevats que les PA alcohòliques.

Gràfic 6. Distribució de Wilcoxon per Imrie ($p < .0001$).



L'Imrie té valors significativament en les PA biliars que en les alcohòliques, com es mostra segons la distribució de Wilcoxon.

Taula 20. Imrie com a variable quantitativa.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	147	4,53	1,67	1,00	9,00
Alcohòliques	85	3,14	1,73	0	7,00

$p < .0001$

b.3. APACHE II

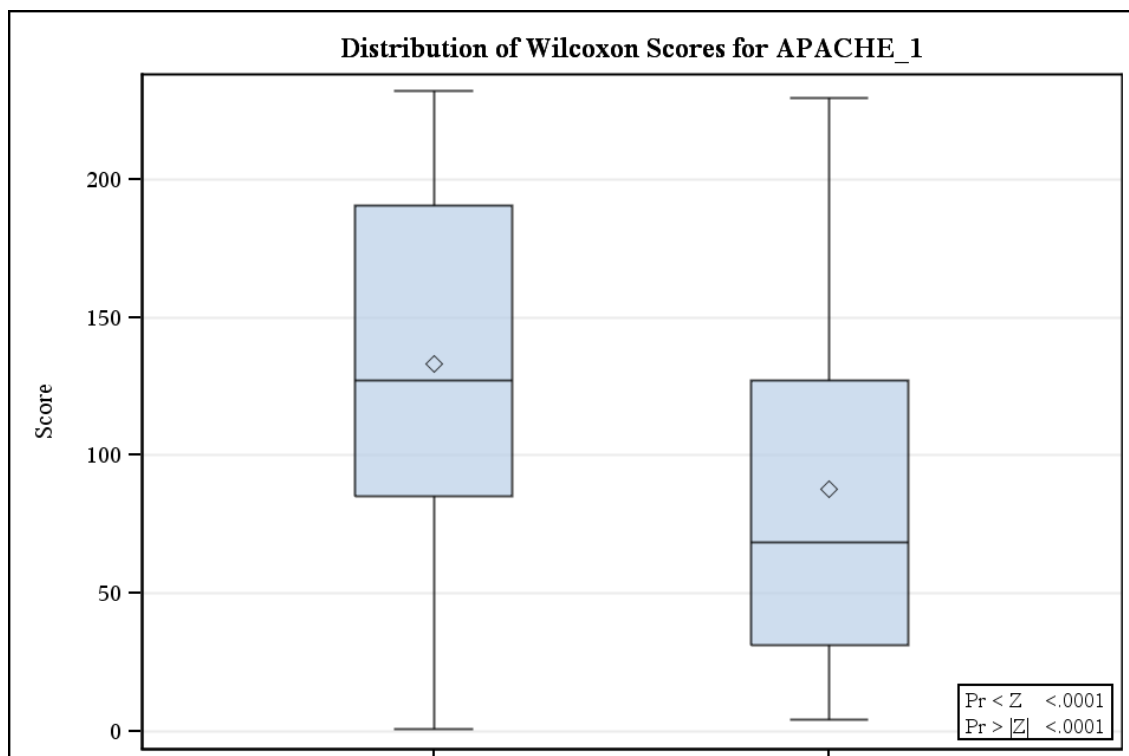
Escala de gravetat molt utilitzada a la UCI que es pot fer servir també per les PA però no n'és específica. Permet monitoritzar al pacient des de l'ingrés i en el seguiment tot valorant l'edat, les comorbilitats del pacient i l'afectació de la malaltia en el moment de la valoració.

Taula 21. Valor de l'APACHE II en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	147	11,74	4,55	1,00	26,00
Alcohòliques	85	8,73	4,26	2,00	22,00

$p < .0001$

Gràfic 7. Distribució de Wilcoxon per APACHE II inicial.



L'APACHE II té valors significativament més alts en les PA biliars que en les alcohòliques, com es mostra segons la distribució de Wilcoxon.

b.4. PCR

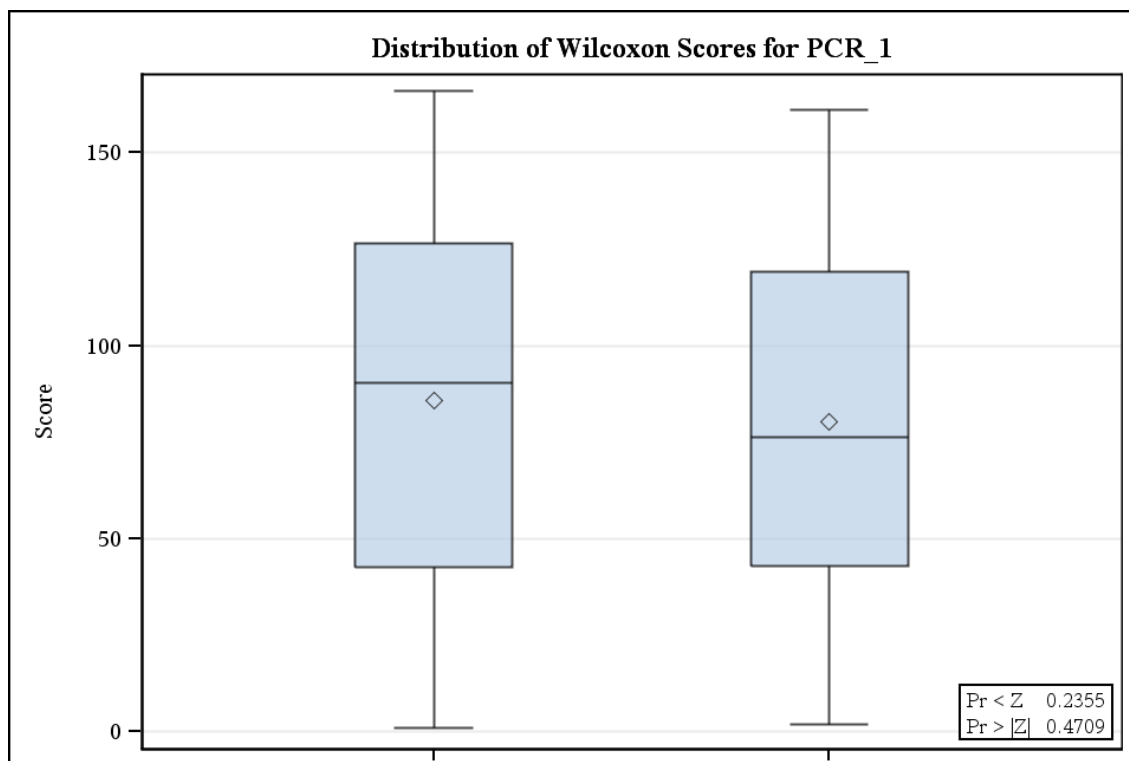
El límit de tall de la PCR és 150 mg/l i és un paràmetre que es recull a l'inici i durant l'evolució de la PA.

Taula 22. Valor de la PCR en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	100	268,85	121,19	8,00	524,00
Alcohòliques	66	253,04	112,36	8,10	489,00

$p=0,4699$

Gràfic 8. Distribució de Wilcoxon per la PCR inicial.



La mitja i mitjana de PCR és més elevada en les biliars que en les alcohòliques però ja hem vist que sense unes diferències estadísticament significatives.

b.5. C3

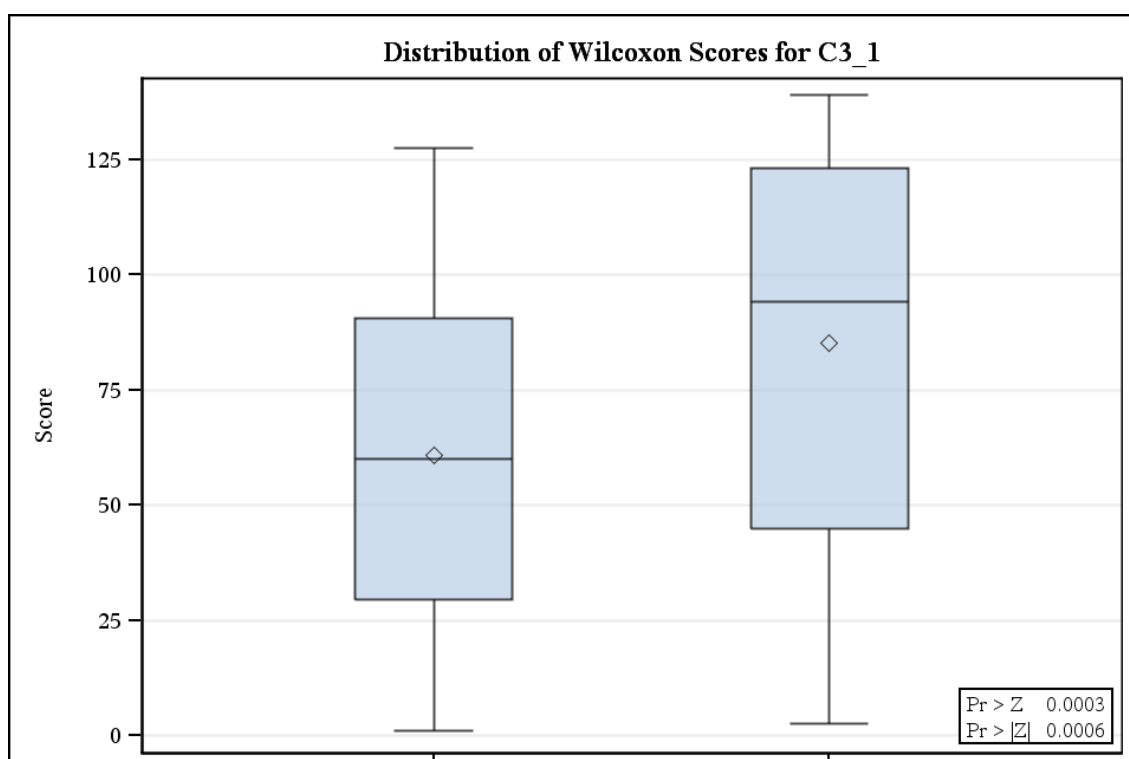
És un probable marcador de gravetat no demostrat àmpliament pels experts però que tradueix una reacció inflamatòria. Si la PA no és greu el C3 es normalitza entre el quart i el desè dia mentre que en les PA greus tendeix a ser més baix del normal per consum.

Taula 23. Valors de C3 en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	86	76,99	22,29	35,00	124,00
Alcohòliques	53	100,59	40,69	36,00	202,00

$p=0,0006$

Gràfic 9. Distribució de Wilcoxon per a C3 inicial.



El C3 en les PA biliars persisteix significativament més baix que en les PA alcohòliques, traduint més reacció inflamatòria en les primeres.

b.6. C4

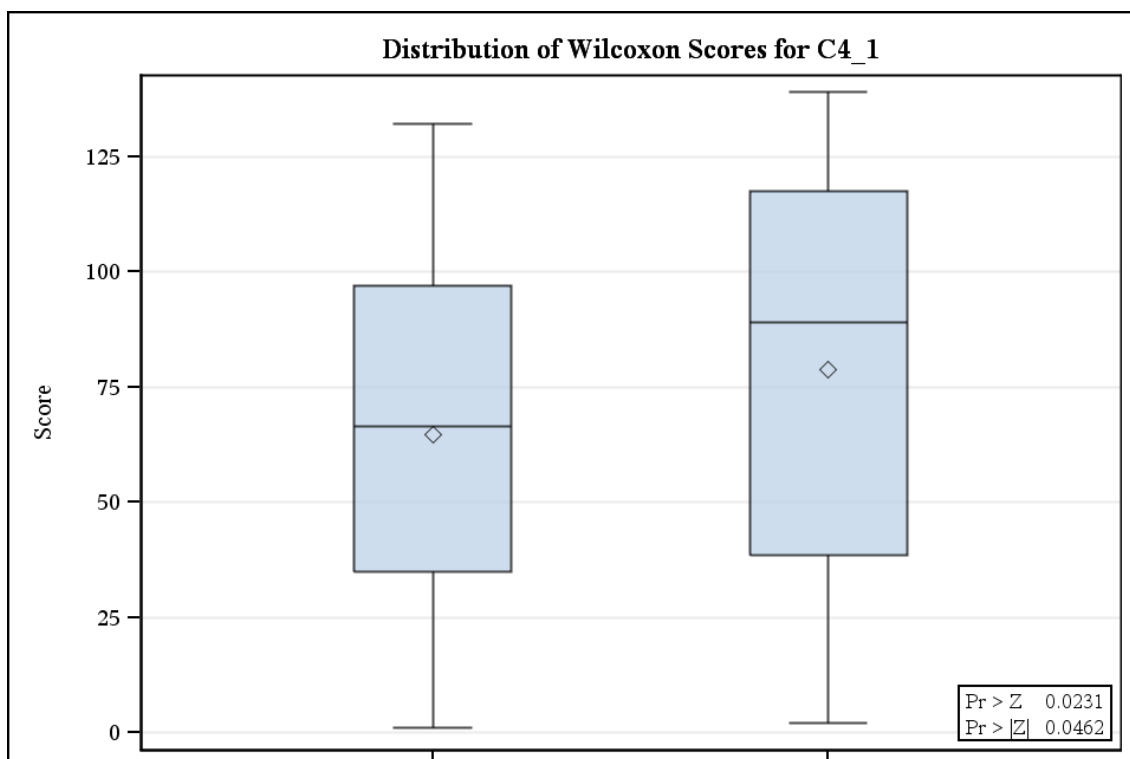
Al igual que el C3, no està demostrat que sigui un factor de gravetat de les PA però caldria estudiar-ho. El consum de C4 tradueix una fase sèptica per tant es troba en els seus valors normals a l'inici de la PA tot disminuint si hi ha una infecció, per tant, en les PA greus.

Taula 24. Valors de C4 en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	86	23,45	7,15	8,00	44,00
Alcohòliques	53	29,72	16,86	8,80	112,00

p= 0,0460

Gràfic 10. Distribució de Wilcoxon per a C4 inicial.



En les PA biliars el C4 també és significativament més baix traduint un consum per sepsis que és més que en les PA alcohòliques.

c. Anàlisi univariat de la infecció en les pancreatitis agudes greus segons l'etiologia.

Si analitzem la infecció en general (necrosi pancreàtica i abscess pancreàtic) dels pacients amb PAG ingressats a la UCI, l'estudi univariat ens mostra que hi ha diferències en la probabilitat d'infecció de les PAG en funció de la seva etiologia, i que aquestes diferències són estadísticament significatives ($p=0.0034$ amb una χ^2). Així, podem dir que la probabilitat d'infecció (general) és major en les PAG biliars que en les alcohòliques i per tant assumim que les PAG biliars s'infecten més que les alcohòliques.

Taula 25. Infecció en general de les PAG.

	<i>Biliars</i>	<i>Alcohòliques</i>
No infecció	110 74,83%	77 90,59%
Infecció	37 25,17%	8 9,41%

$p=0,0034$

A l'analitzar el tipus d'infecció en relació de l'etiologia de la PAG continuem veient que les PAG biliars tenen significativament més probabilitat de desenvolupar necrosi infectada i abscessos pancreàtics que les alcohòliques, amb una $p=0.0122$ amb la χ^2 .

Taula 26. Tipus d'infecció pancreàtica relacionada amb les PAG.

Infecció	Biliars (147)	Alcohòliques (85)
Total	37 (25,2%)	8 (9,4%)
Necrosi infectada	18 (48,7%)	2 (2,5%)
Abscess pancreàtic	19 (51,35%)	6 (7,1%)

$p=0,0122$

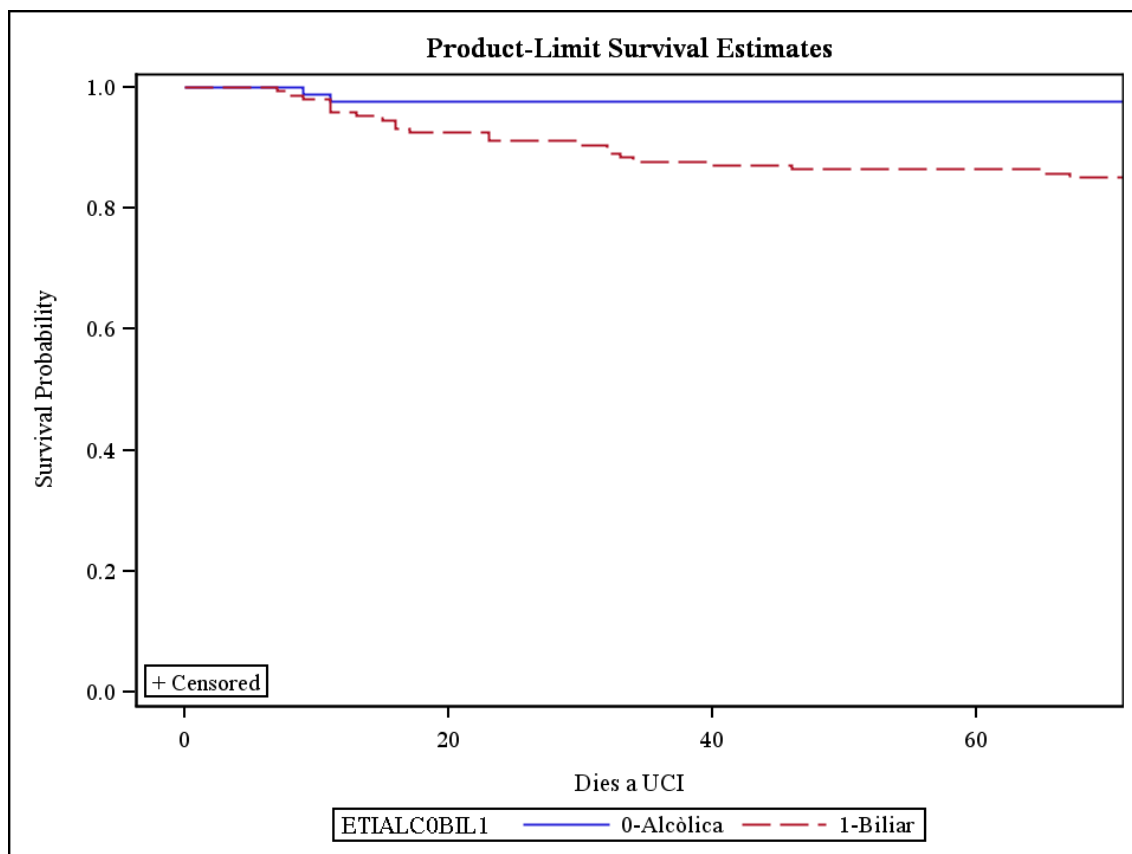
d. Anàlisi descriptiu univariat de la mortalitat en les pancreatitis agudes greus segons l'etiologia.

Taula 27. Anàlisi univariat de la mortalitat segons l'etiologia de les PAG ingressades a la UCI.

	No Mort	Mort
Biliars	122 82.99%	25 17.01%
Alcohòliques	81 95.29%	4 4.71%

$p=0,0063$

Gràfic 11. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI comparant l'etiologia biliar i alcohòlica.



La comparació de les corbes és estadísticament significativa amb una $p < .0001$ pel que podem assegurar que **les PAG biliars tenen una major mortalitat a la UCI.**

Fins aquí hem demostrat que les PA biliars tenen una mortalitat i probabilitat d'infecció de la necrosi i de la formació d'abscess pancreàtic més elevada que les PA alcohòliques. Ara analitzarem quina és la causa de la mortalitat en les PAG ingressades a la UCI.

CAUSES D'ÈXITUS ENTRE LES PAG BILIARS I LES PAG ALCOHÒLIQUES

Taula 28. Causes d'èxitus de PAG en tractament conservador.

	Biliars (147)	Alcohòliques (85)
MORTALITAT TOTAL	25	4
	(17,01%)	(4,71%)
Fracàs multiorgànic	1	1
	(4%)	(25%)
Infecció en general	22	3
	(88%)	(75%)
Necrosi infectada	16 - 64%	1 - 25%
Abscess pancreàtic	6 - 24%	2 - 50%
Altres	2	0
	(8%)	(0%)

En les PAG incloses a l'estudi, el número d'èxitus dins del grup d'etiologia litiàsica és de 25 (17,01%) en relació a les PAG alcohòliques que la mortalitat és només del 4,71%, mortalitat significativament diferent segons etiologies.

Hi ha 2 casos de fracàs multiorgànic en el curs de la PA i que es presenta després de 7 dies d'ingrés, un amb PA biliar i un altre amb PA alcohòlica, en els quals no s'ha demostrat infecció de la necrosi que hagi pogut desencadenar el fracàs multiorgànic.

Dintre del grup de l'etiologia biliar, en 16 ocasions la causa de mort fou la necrosi infectada (64%) i 6 com a conseqüència de complicacions d'abscessos pancreàtics (24%). Dintre dels 2 casos d'èxitus de PAG d'etiologia biliar inclosos a la taula anterior com a "altres" destaquem:

- 1 mort per un TEP
- 1 mort per cardiopatia prèvia.

En el grup d'etiologia alcohòlica vam tenir 4 èxitus (4,71%) distribuïts com segueix:

- 2 morts per abscess pancreàtic
- 1 mort per necrosi infectada
- 1 fracàs multiorgànic sense infecció ja anomenat anteriorment

En el grup d'etiologia biliar observem que en un 88% dels casos els pacients es moren d'infecció davant un 75% del grup d'etiologia alcohòlica.

Taula 29. Relació de la mortalitat per necrosi infectada i per abscess pancreàtic en aquelles PA infectades.

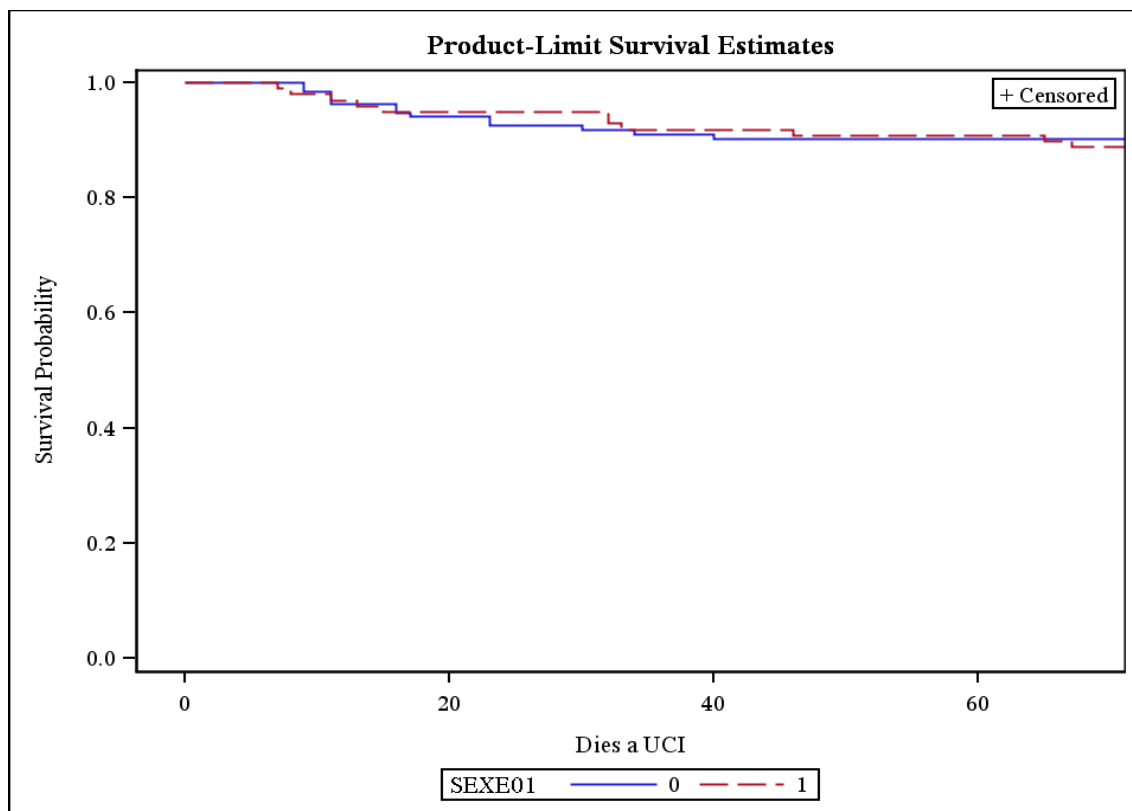
	<i>Biliars</i>	<i>Alcohòliques</i>
Infeccions en general	37	8
Necrosi infectada	16 (mortalitat 25) 64%	1 (mortalitat 4) 25%
Abscess pancreàtic	6 (mortalitat 25) 24%	2 (mortalitat 4) 50%

Segons les dades les PA biliars infectades es moren més per la necrosi infectada que per l'abscess, mentre que les alcohòliques sembla que es moren més per abscess tot i que els números són molt baixos i el càlcul estadístic no ha pogut realitzar-se, per tant no es poden extreure conclusions.

MORTALITAT EN RELACIÓ AL SEXE

Haviem demostrat que les PAG són més freqüents en dones i les alcohòliques en homes, amb diferències significatives. Ara que sabem que les PAG biliars tenen una major mortalitat, ens plantegem si hi ha diferències entre homes i dones en relació a la supervivència durant l'ingrés a la UCI.

Gràfic 12. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI en relació al sexe.



Amb un anàlisi de supervivència segons l'estimació de Kaplan i Meier, no hi ha diferències estadísticament significatives en la supervivència global entre els homes i les dones afectes de PAG, amb una $p=0.9461$. Per tant, podem assegurar que **en general, sense tenir en compte l'etiologia, es moren de PAG igual els homes que les dones.**

e. PA agudes i recidivants.

No hem diferenciat al llarg de l'estudi si les PA recollides eren totes agudes o n'hi havia de recidivants. Al llarg de l'anàlisi vam creure convenient buscar aquesta dada i sembla ser que les PA alcohòliques són més recidivants que les biliars, amb unes diferències estadísticament significatives, potser la recidiva podria ser un factor que influencis l'evolució i la mortalitat de les PA alcohòliques.

Taula 30. PA agudes vs recidivants.

	Agudes	Recidivants
Biliars	130	15
	89.66%	10.34%
Alcohòliques	58	27
	68.24%	31.76%

p<.0001

2. ANÀLISI DESCRIPTIU DE LES PANCREATITIS AGUDES GREUS SEGONS L'ÍNDEX DE TAC I EN RELACIÓ A L'ETIOLOGIA

Les PAG que ingressen a la UCI ho fan amb dos o més criteris analítics (hiperamilasèmia de més de tres vegades del seu valor normal en sang, PCR, C3 o C4) o clínics (Ranson, Imrie o APACHE II) de gravetat²⁶ i amb un TAC grau D o E, ja que des de l'estudi publicat de Darío Casas al 2004¹⁸, hi ha un protocol establert a l'Hospital Germans Trias i Pujol que tota pancreatitis ha d'anar acompanyada de TAC abdominal. Amb un TAC definit com a greu segons Balthazar, i ajustant al percentatge de necrosi pancreàtica si n'hi ha, en traiem l'índex de TAC. A partir de l'índex de TAC mostrem una classificació segons gravetat que hem agrupat per fer-ne el seu anàlisi. D'aquesta manera, i amb l'objectiu d'analitzar si l'índex de TAC és un bon factor pronòstic, el dividirem en categories (IT 3-4, IT 5-6, IT 7-8 i IT 9-10).

Taula 31. Índex de TAC desglossat.

	IT				Total
	4	6	8	10	
Biliars	61	20	9	10	100
	61%	20%	9%	10%	
Alcohòliques	25	28	6	7	66
	37,88%	42,42%	9,09%	10,61%	

$p=0,0116$

De la taula anterior se n'extreu que tenim més PA biliars sense necrosi que amb necrosi, així com també hi ha més PA alcohòliques sense necrosi. Si ens fixem en els números, tenim un 61% de PA biliars amb IT de 4 i un 20% amb IT 6 (com a molt menys del 30% de necrosi). Les PA alcohòliques tenen uns IT's 4 i 6 semblants i per tant hi ha més gravetat per TAC en les PA alcohòliques

ni que sigui només en les més lleus. I aquestes diferències són estadísticament significatives.

Els grups d'IT 8 i 10 són molt homogenis en quan a números, fet que ens servirà més endavant per fer anàlisis dels grups 4 i 6 en relació al 8 i 10.

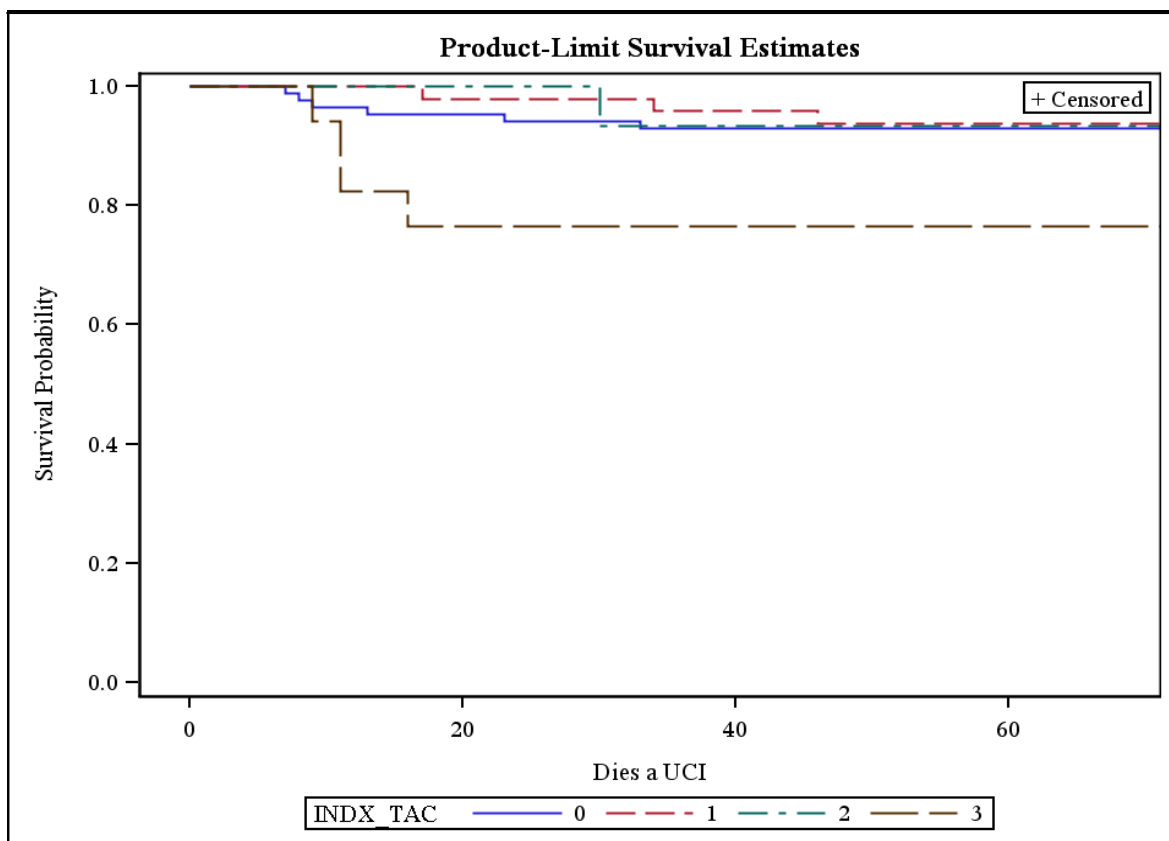
Hem utilitzat també aquest punt de tall guiant-nos en Balthazar⁶¹ i Mortelet⁷⁵ que escrivien que no hi havia diferències entre la morbiditat i la mortalitat entre el grup de 30-50% de necrosi (IT 8) i el de més de 50% de necrosi (IT 10). Manifestaven que potser no calia diferenciar entre 30-50% de necrosi i més de 50% de necrosi, que amb més del 30% de necrosi ja podiem fer un sol grup. És per això que en el nostre treball hem diferenciat menys de 30% de necrosi (IT < 7) i més del 30% de necrosi (IT ≥ 7).

Balthazar i la seva descripció de l'índex de TAC posaven de manifest que amb un IT de 0 a 3, la pancreatitis era considerada lleu amb una mortalitat del 3% i una probabilitat de complicacions del 8%. Una PA amb un IT de 4 a 6 era considerada greu amb una probabilitat de complicacions del 35% i una mortalitat del 6%. Mentre que una PA amb un IT de 7 a 10 s'anomenava pancreatitis necrotitzant i tenia un 17% de mortalitat i un índex de complicacions del 92%. Aquesta és una altra raó per definir el punt de tall del nostre treball en un IT < 7 o ≥ 7.

Un primer anàlisi de supervivència només mostrava dades significatives amb IT ≥ 8 però a partir d'aquest estudi general hem reagrupat els pacients segons IT 3-4, 5-6 i 7-8, 9-10. De fet, i per resumir, parlarem de IT 4, 6, 8 i 10, ja que la majoria dels graus de TAC són E i molt pocs casos D (que donarien els IT imparells).

Analitzant la supervivència segons l'estimació de Kaplan-Meier trobem que pels índexs de TAC < 7 no hi ha diferències en relació a la supervivència. En canvi, en IT ≥ 7 la supervivència baixa de manera significativa ($p=0.0213$).

Gràfic 13. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI segons etiologies i en relació a l'índex de TAC.



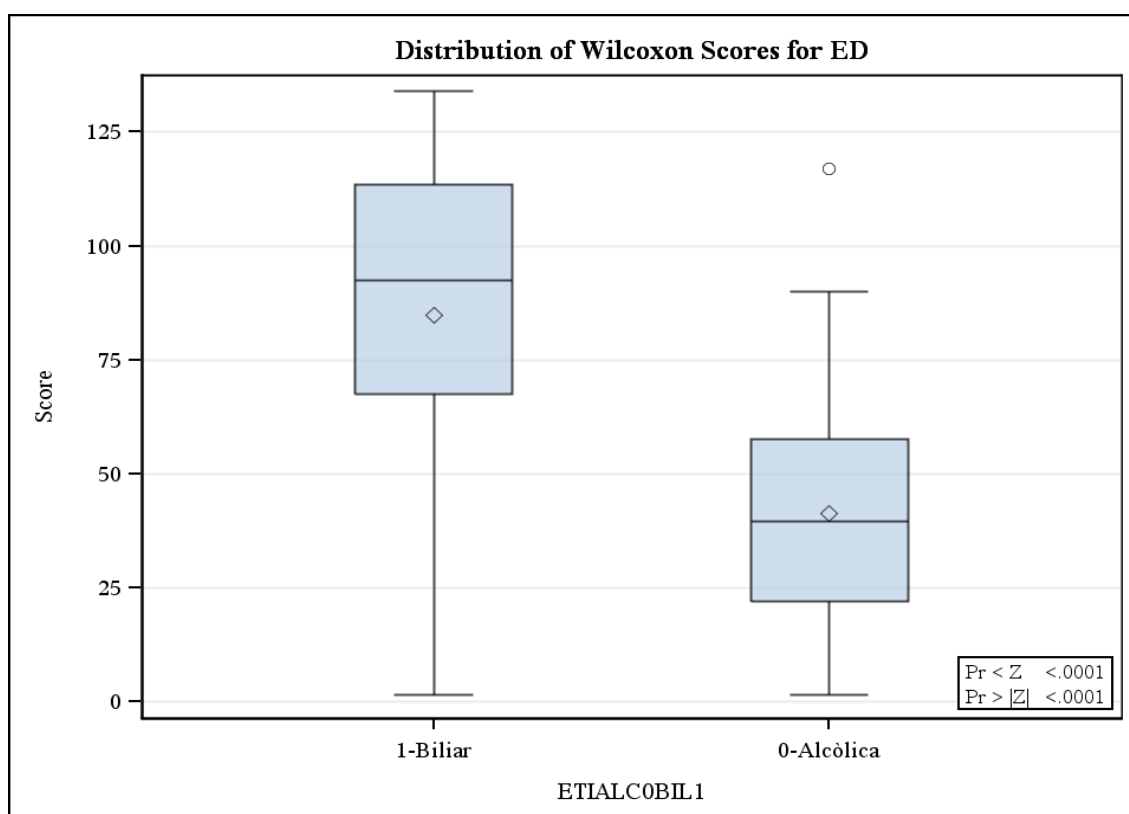
2.1. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A L'EDAT

- IT<7 en relació a l'etiologia i l'edat. Taula 32.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	81	60,57	14,41	21,00	84,00
Alcohòliques	53	43,62	10,04	21,00	72,00

$p < .0001$

Gràfic 14. Distribució de Wilcoxon per l'edat en relació a l'IT < 7.



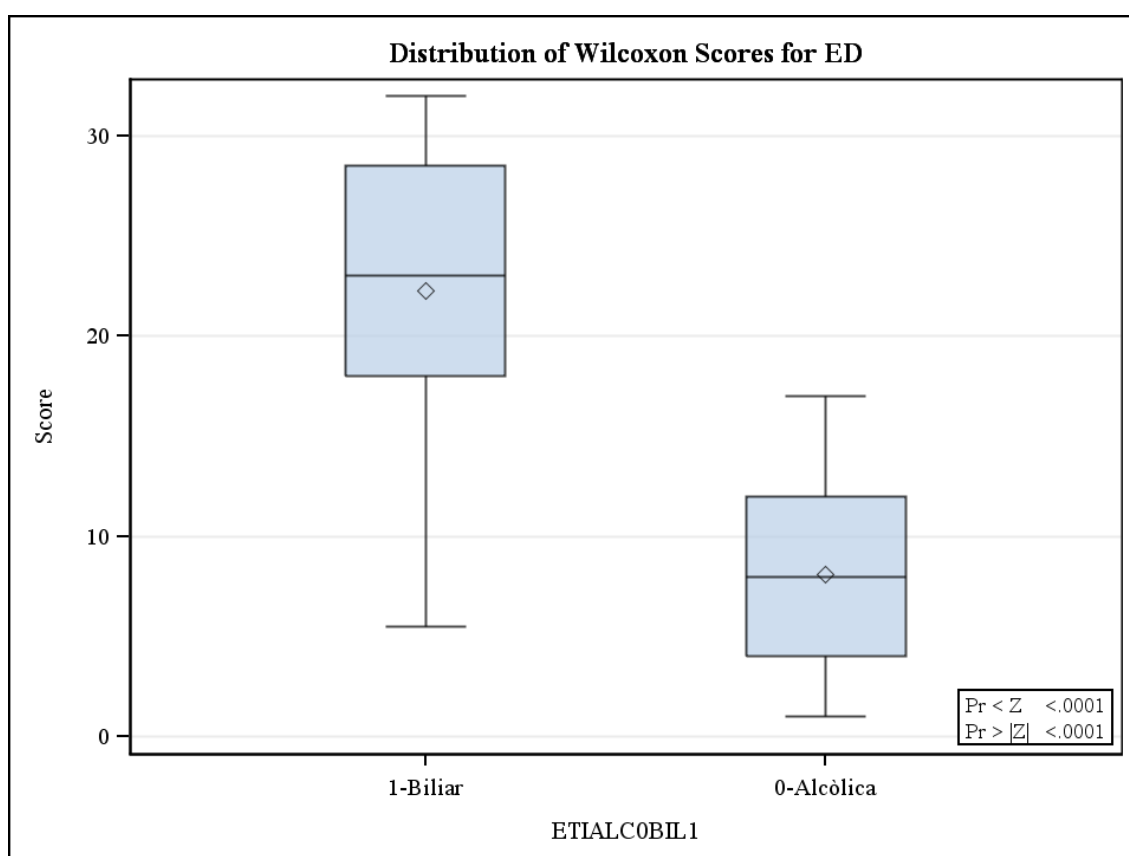
L'edat de presentació de les PA és significativament més elevada en les d'origen biliar que en les d'origen alcohòlic per un IT < 7.

- **IT \geq 7 en relació a l'etiologia i l'edat. Taula 33.**

	<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>SD</i>	<i>Mín</i>	<i>Màx</i>
Biliars	19	63,74	11,18	36,00	80,00
Alcohòliques	13	41,08	10,70	25,00	59,00

p < .0001

Gràfic 15. Distribució de Wilcoxon per l'edat en relació a l'IT \geq 7.



Hi ha diferències estadísticament significatives entre l'edat de les PA biliars i alcohòliques en tots dos grups pel que l'edat és un factor important en les PA. Les PA biliars són més freqüents en gent gran tant si tenen un IT < 7 com IT \geq 7.

2.2. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ AL SEXE.

- IT <7 en relació a l'etiologia i al sexe. *Taula 34.*

	<i>Homes</i>	<i>Dones</i>	<i>Total</i>
Biliars	34	47	81
	41,98%	58,02%	
Alcohòliques	50	3	53
	94,34%	5,66%	

p<.0001

- IT ≥7 en relació a l'etiologia i al sexe. *Taula 35.*

	<i>Homes</i>	<i>Dones</i>	<i>Total</i>
Biliars	7	12	19
	36,84%	63,16%	
Alcohòliques	10	3	13
	76,92%	23,08%	

p=0,0256

Observem que les PA alcohòliques són més freqüents en homes i les biliars en dones en tots els grups d'IT però les diferències són estadísticament significatives només amb IT < 7 (el número de casos amb IT ≥ 7 és molt baix).

2.3. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ AL RANSON.

- IT < 7 en relació a l'etiologia i el Ranson. Taula 36.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	81	4,36	2,01	1,00	11,00
Alcohòliques	53	3,13	1,87	0	8,00

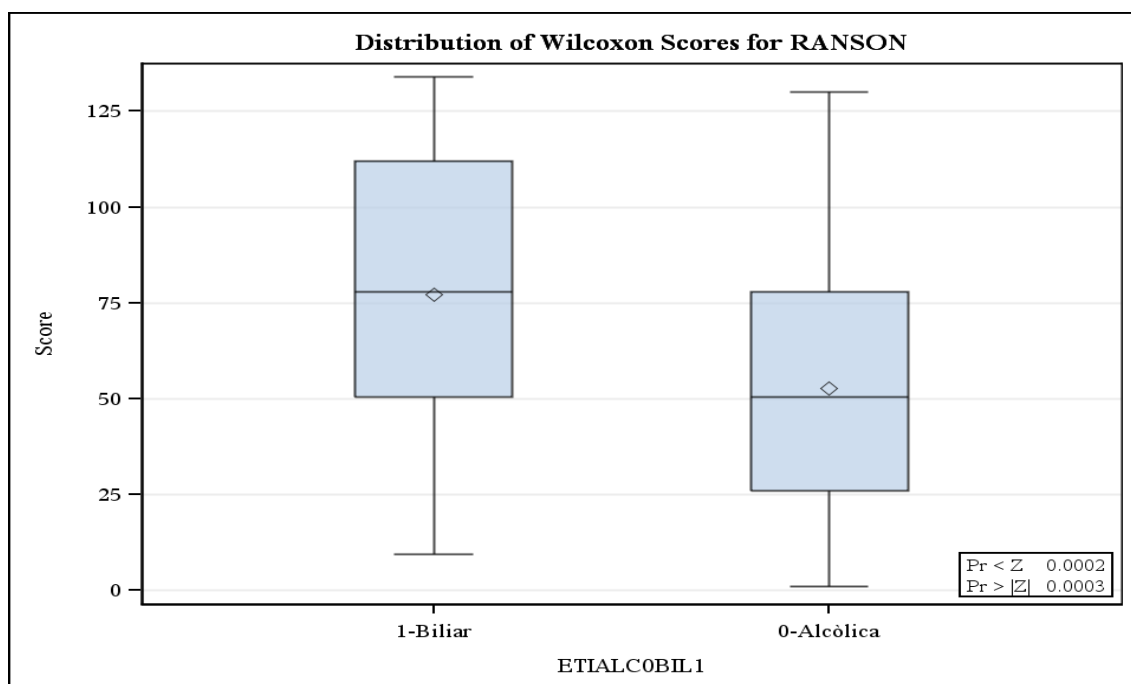
$p=0,0003$

Taula 37. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la classificació del Ranson.

	<3	3-4	>4	Total
Biliar	12	33	36	81
	14,81%	40,74%	44,44%	
Alcohòlica	22	22	9	53
	41,51%	41,51%	16,98%	

$p=0,0003$

Gràfic 16. Distribució de Wilcoxon pel Ranson i en relació l'IT < 7.



Amb IT < 7, hi ha diferències estadísticament significatives en relació a l'etiologia i al Ranson, de manera que es pot dir que les PA biliars amb IT <7 cursen amb un Ranson més elevat, hi ha més reacció inflamatòria.

• IT ≥7 en relació a l'etiologia i el Ranson. Taula 38.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	19	5,37	1,74	2,00	8,00
Alcohòliques	13	4,69	2,72	1,00	9,00

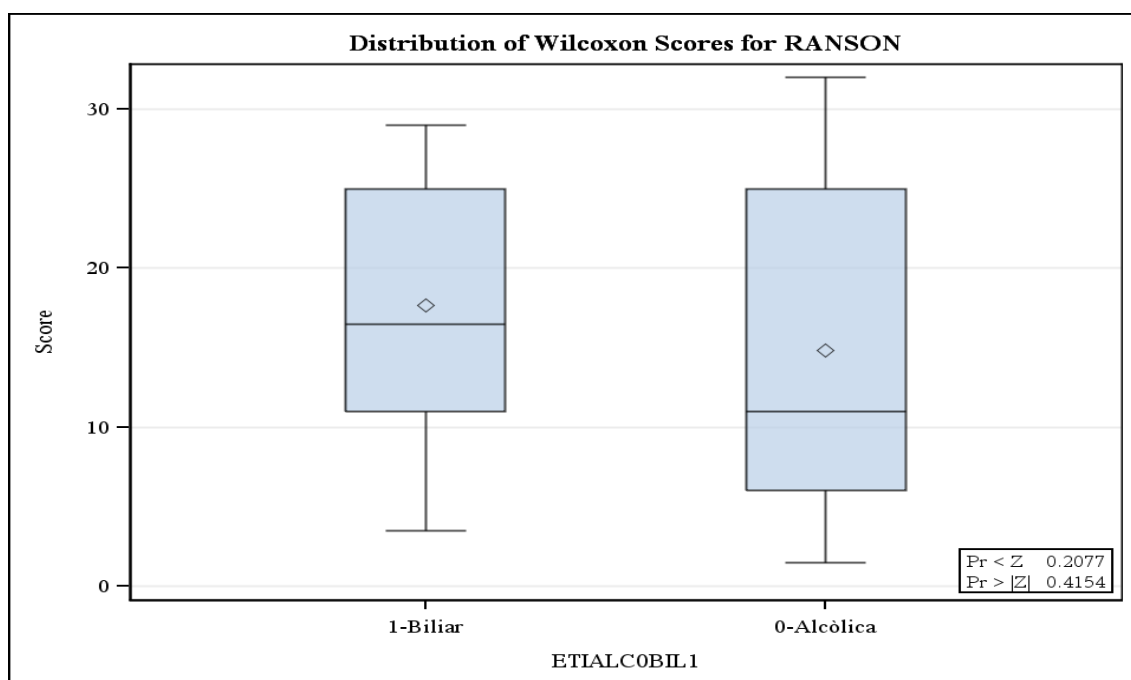
p=0,3076

Taula 39. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i la classificació del Ranson.

	<3	3-4	>4	Total	<i>p</i>
Biliar	1	6	12	19	0.3076
	5,26%	31,58%	63,16%		
Alcohòlica	3	4	6	13	0.3076
	23,08%	30,77%	46,15%		

p=0,3076

Gràfic 17. Distribució de Wilcoxon per al Ranson en relació a l'IT ≥7.



Amb un IT ≥ 7 , les diferències entre l'etiologia ja no són significatives cosa que vol dir que davant d'una PA amb IT ≥ 7 , el Ranson és igual per l'etiologia alcohòlica com per la biliar.

2.4. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A L'IMRIE.

- IT <7 en relació a l'etiologia i a l'Imrie. *Taula 40.*

	<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>SD</i>	<i>Mín</i>	<i>Màx</i>
Biliars	81	4,47	1,87	1,00	9,00
Alcohòliques	53	3,00	1,61	0	7,00

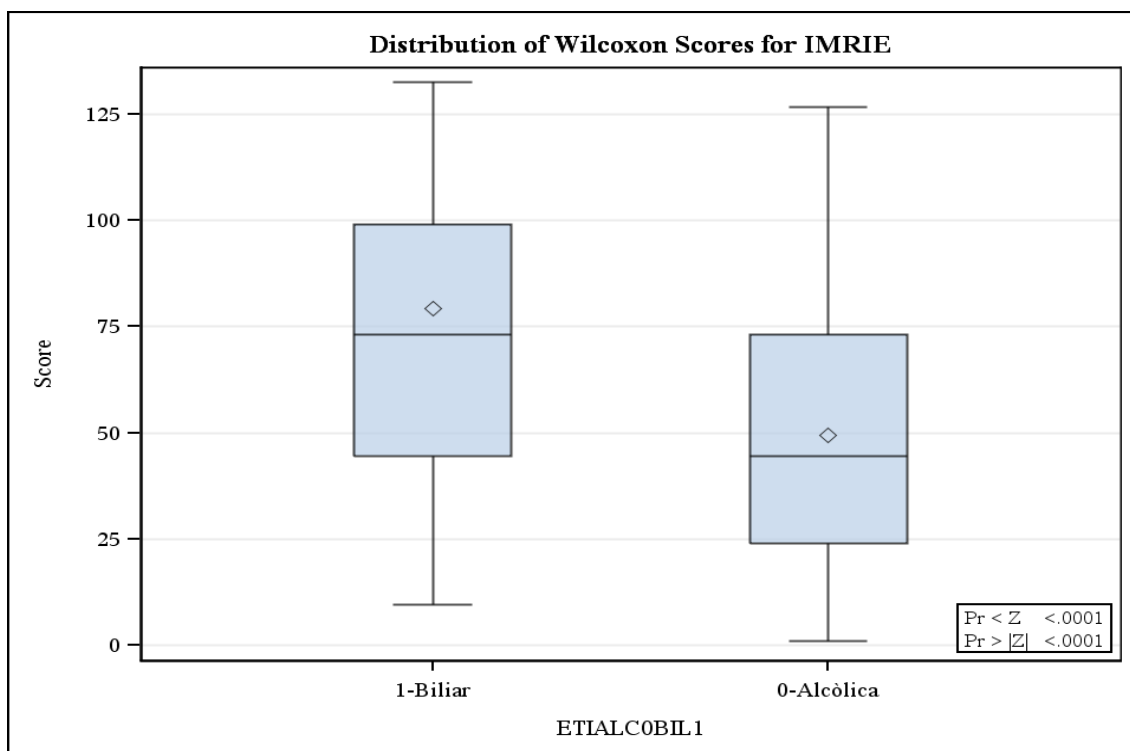
p < ,0006

Taula 41. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la classificació de l'Imrie.

	<3	≥3	Total
Biliar	10 12,35%	71 87,65%	81
Alcohòlica	20 37,74%	33 62,26%	53

p < ,0006

Gràfic 18. Distribució de Wilcoxon en relació a l'Imrie i a l'IT < 7.



- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a l'Imrie. Taula 42.

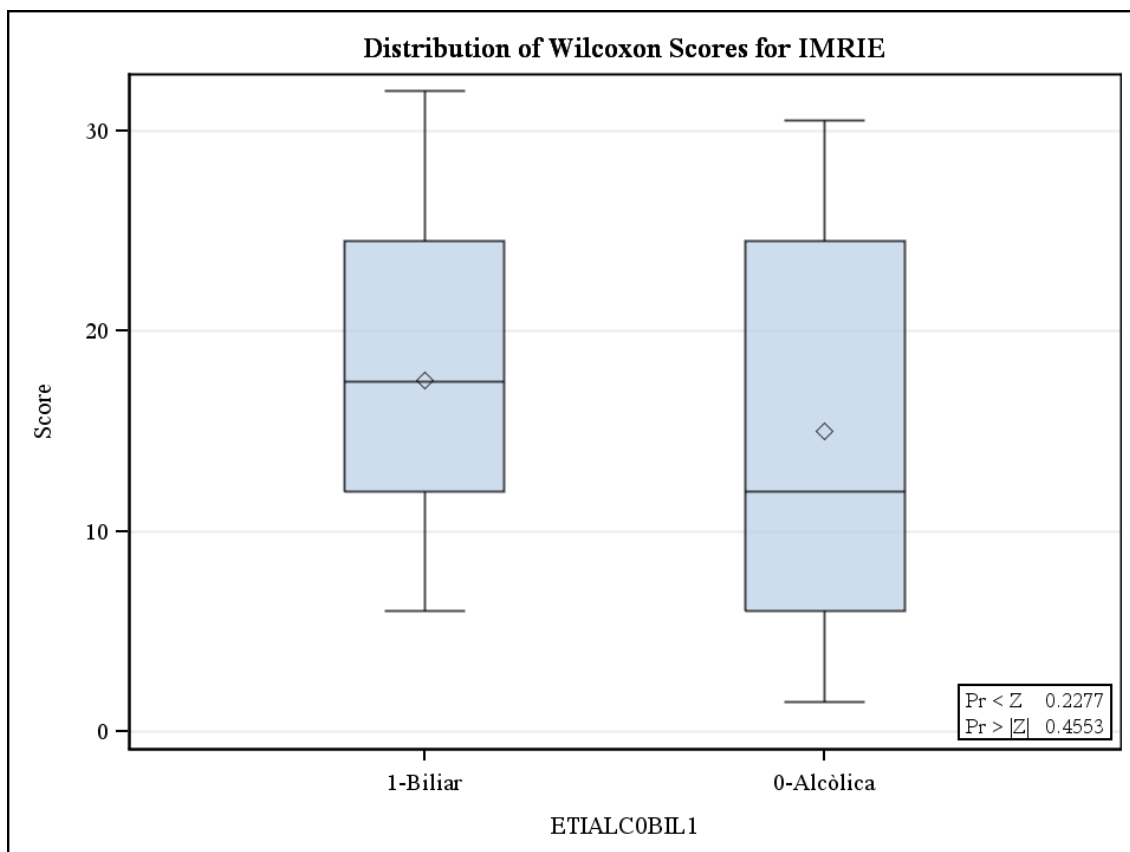
	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	19	5,00	1,53	3,00	9,00
Alcohòliques	13	4,23	2,08	1,00	7,00

$p=0,0578$

Taula 43. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la classificació de l'Imrie.

	<3	≥3	Total
Biliar	0	19	19
	0%	100%	
Alcohòlica	3	10	13
	23,08%	76,92%	

$p=0,0578$

Gràfic 19. Distribució de Wilcoxon en relació a l'Imrie i l'IT ≥ 7 .

Paral·lelament al Ranson, una PA amb un IT < 7 , trobem que l'Imrie de les PA biliars és significativament major que l'Imrie de les PA alcohòliques, mentre que amb un IT ≥ 7 , no hi ha diferències estadísticament significatives entre les etiologies essent un Imrie elevat en els dos grups per igual.

Per tant, l'Imrie i el Ranson com a paràmetres inflamatoris aguts, són sempre més elevats en les PA biliars amb IT < 7 però amb IT ≥ 7 , es comporten igual en les PA biliars que en les alcohòliques. Això fa pensar que les PA alcohòliques amb IT ≥ 7 es comporten igual que les biliars amb IT ≥ 7 i per tant s'haurien de tractar igual.

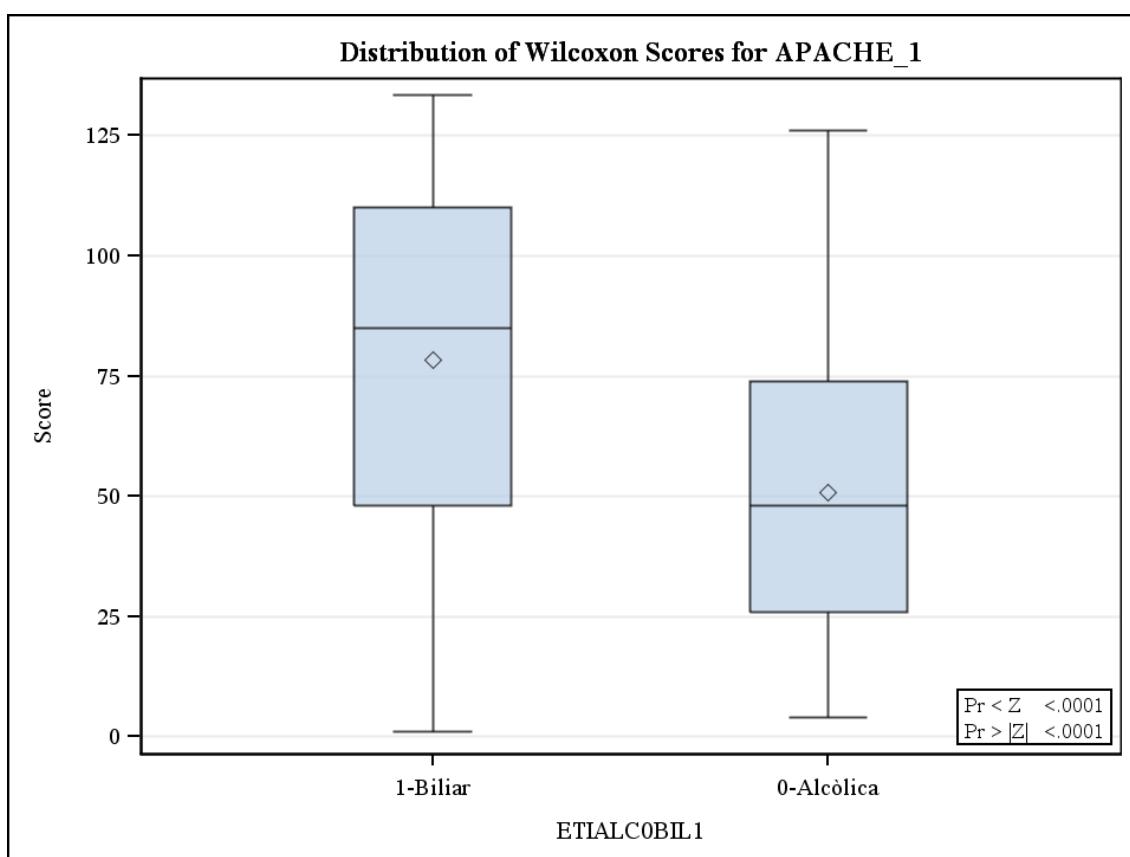
2.5. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A L'APACHE II.

- IT<7 en relació a l'etiologia i l'APACHE II. Taula 44.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	81	11,05	4,79	1,00	22,00
Alcohòliques	53	7,81	3,79	2,00	17,00

p<,0001

Gràfic 20. Distribució de Wilcoxon segons APACHE II inicial i l'IT < 7.



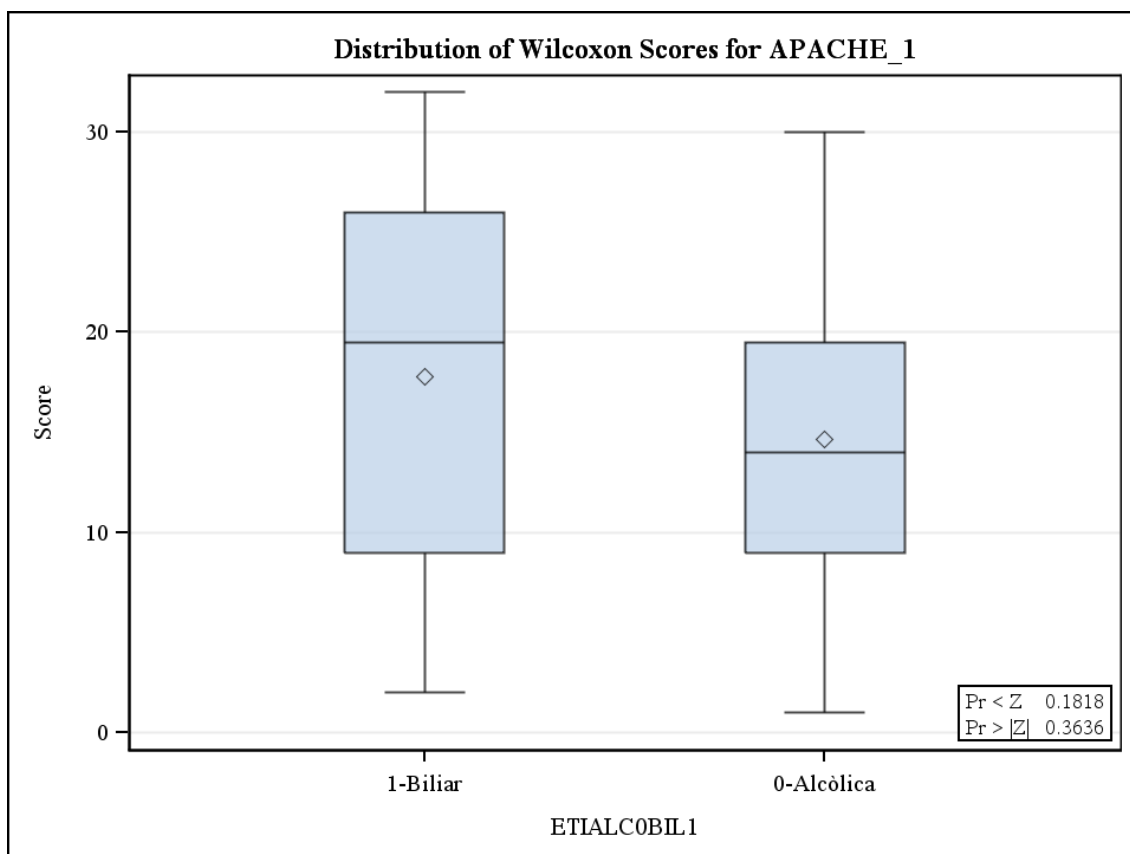
Amb un IT < 7 hi ha diferències estadísticament significatives entre l'etiologia de la PA pel que podem assegurar les PA biliars cursen amb uns valors d'APACHE II més elevats que en les PA alcohòliques.

- **IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i l'APACHE II. Taula 45.**

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	19	12,31	3,87	5,00	19,00
Alcohòliques	13	11,15	3,93	4,00	18,00

p=0,3534

Gràfic 21. Distribució de Wilcoxon en relació a l'APACHE II i l'IT ≥ 7.



Amb un IT ≥ 7 les diferències no són significatives i això significa que en aquest grup, les PA alcohòliques es comporten com les biliars, tenen el mateix valor d'APACHE II i per tant la reacció inflamatòria és igual.

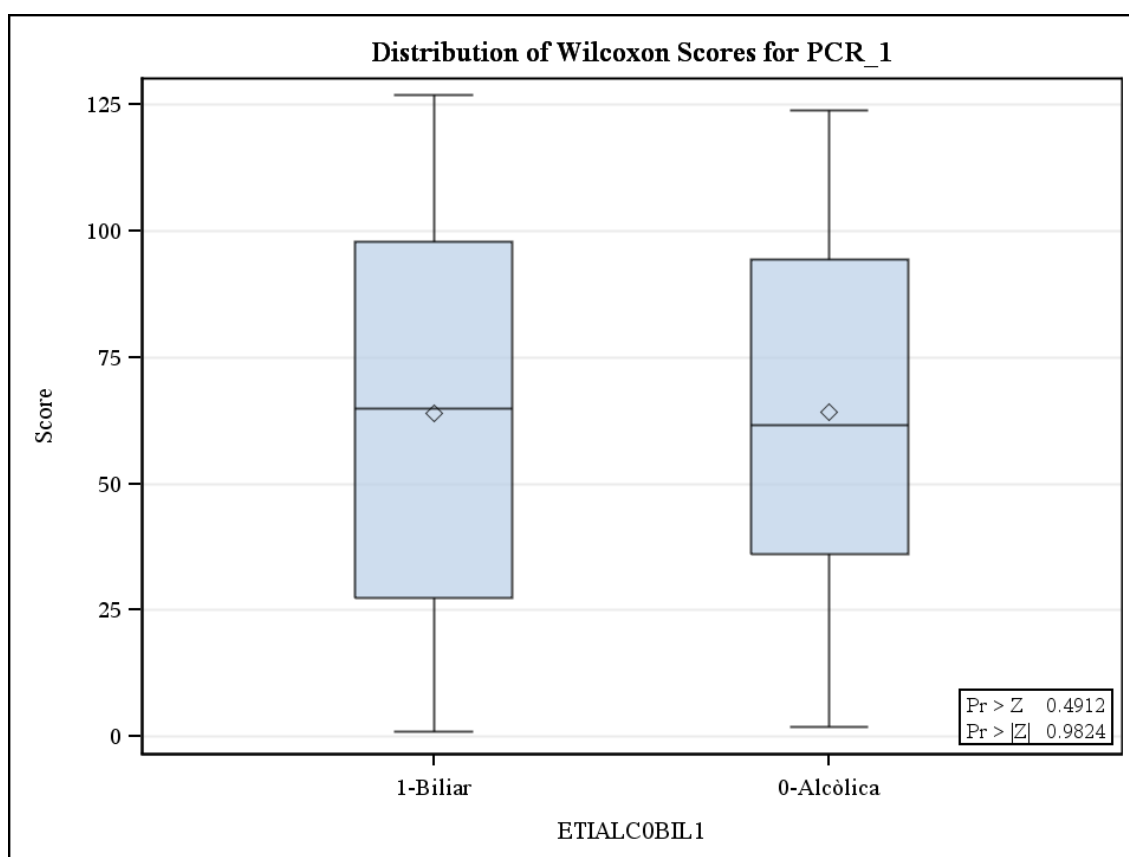
2.6. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA PCR.

- IT < 7 en relació a l'etiologia i la PCR. Taula 46.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	75	249,90	116,32	8,00	513,00
Alcohòliques	52	247,38	111,32	8,10	463,00

$p=0,9804$

Gràfic 22. Distribució de Wilcoxon en relació a la PCR i l'IT < 7.



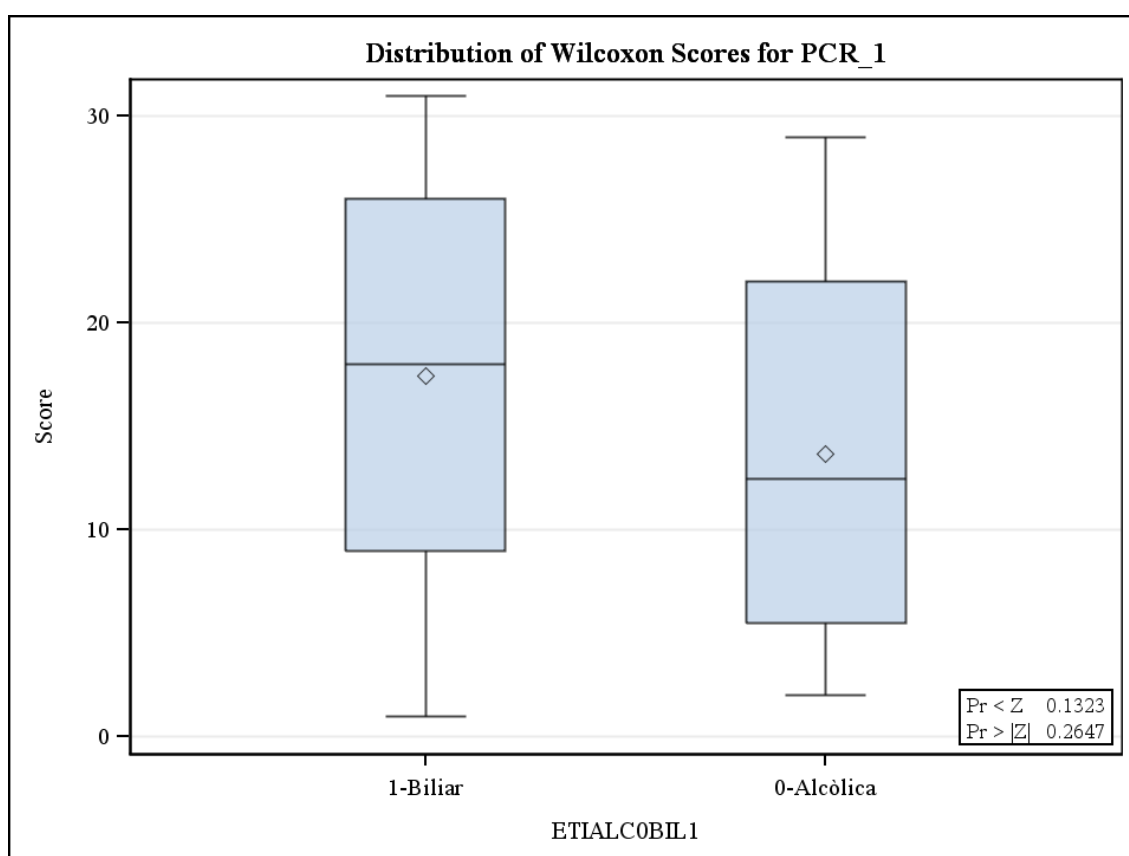
No hi ha diferències estadísticament significatives entre la PCR i les dues etiologies en relació a IT < 7.

- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i la PCR. Taula 47.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	19	323,10	128,90	81,00	524,00
Alcohòliques	12	269,83	125,84	98,00	489,00

$p=0,2561$

Gràfic 23. Distribució de Wilcoxon en relació a la PCR i l'IT ≥ 7 .



La PCR que és un paràmetre inflamatori que tots utilitzem diàriament per predir el pronòstic de la PA en el nostre estudi no trobem resultats significatius, ni amb IT < 7 ni ≥ 7 .

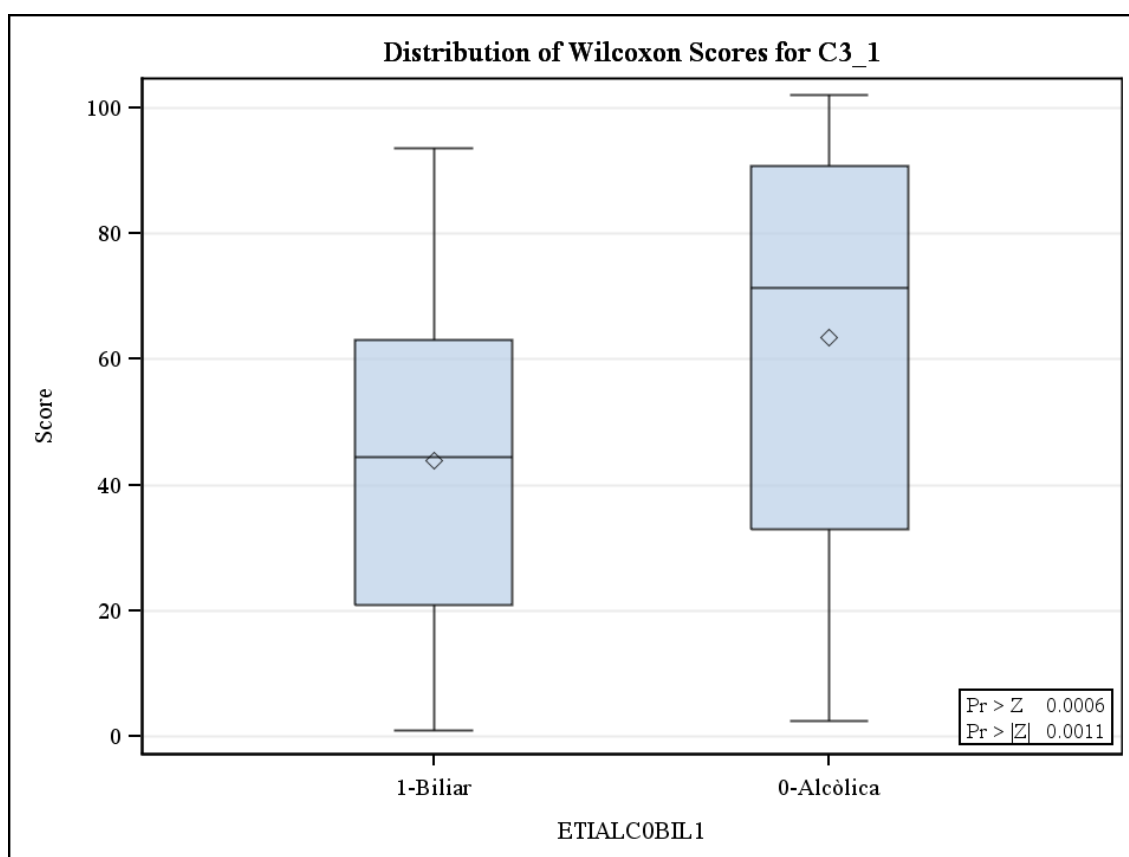
2.7. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA C3.

- IT<7 en relació a l'etiologia i a la C3. Taula 48.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	62	75,59	22,63	35,00	124,00
Alcohòliques	40	99,11	37,64	36,00	202,00

$p=0,0011$

Gràfic 24. Distribució de Wilcoxon en relació al C3 i l'IT < 7.



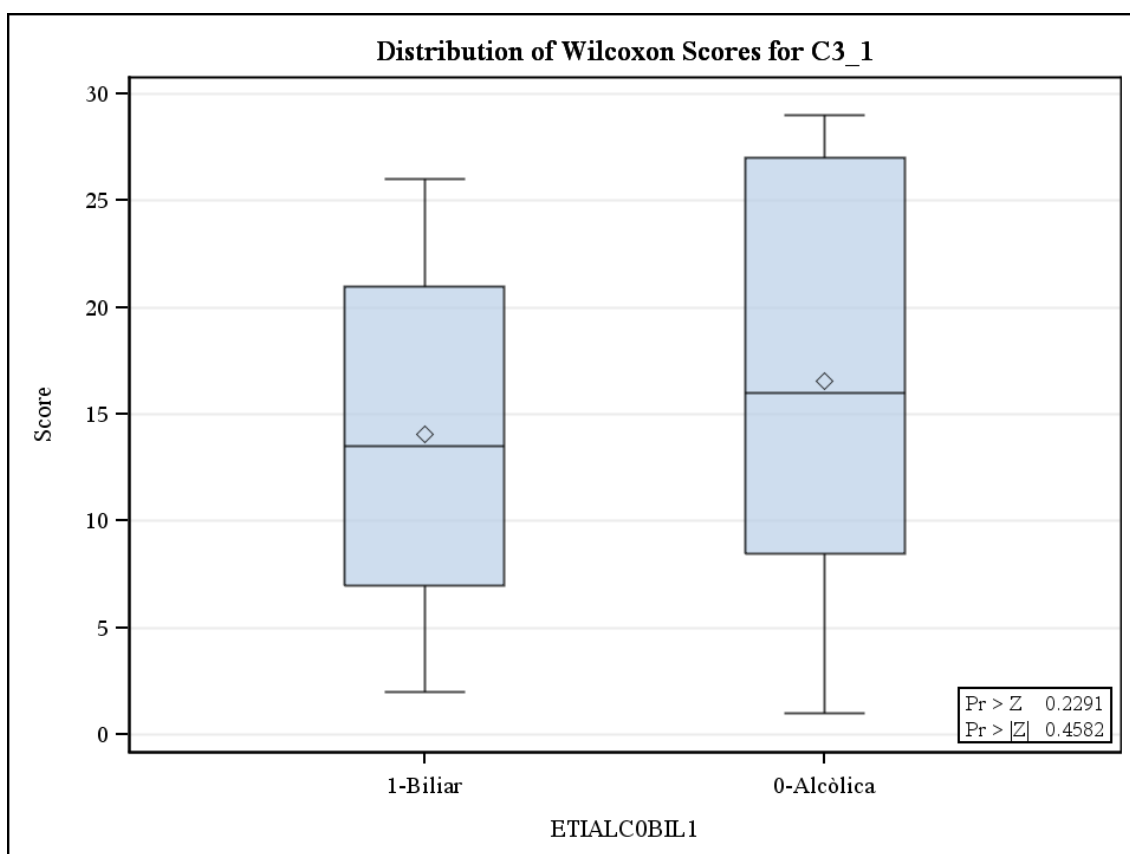
El C3 en el grup d'IT < 7 es troba significativament més baix en les PA biliars que en les alcohòliques.

- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la C3. Taula 49.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx	p
Biliars	18	81,12	22,03	46,00	121,00	0.4447
Alcohòliques	11	105,71	54,76	45,00	199,00	0.4447

p=0,4447

Gràfic 25. Distribució de Wilcoxon en relació al C3 i l'IT ≥ 7 .



Amb IT < 7 hi ha diferències estadísticament significatives posant de manifest que les PA biliars cursen amb majors paràmetres inflamatoris, fet que no es confirma amb les PA amb IT ≥ 7 . Seguim veient que les PA amb IT ≥ 7 es comporten igual tant si són alcohòliques com biliars, des del punt de vista de reacció inflamatòria aguda.

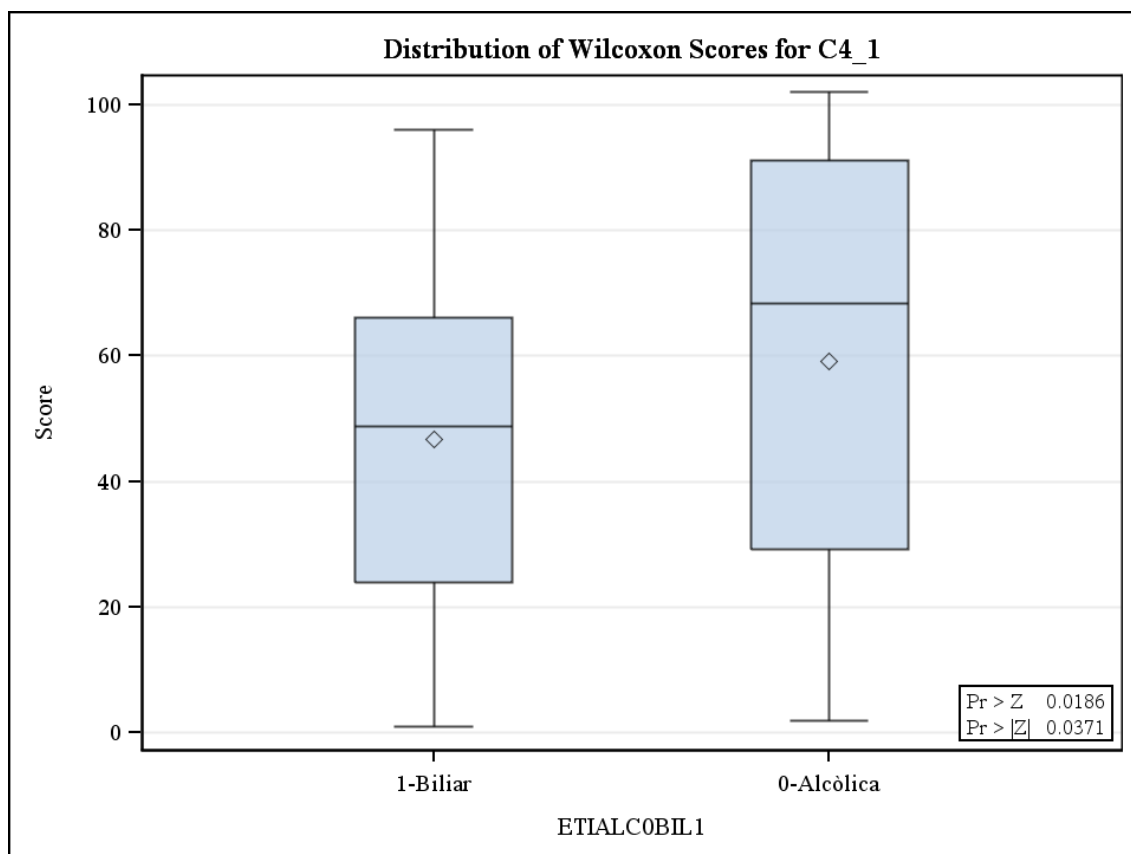
2.8. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA C4.

- IT<7 en relació a l'etiologia i al C4. Taula 50.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx
Biliars	62	22,99	6,95	8,00	44,00
Alcohòliques	40	30,54	18,28	8,80	112,00

$p=0,0368$

Gràfic 26 . Distribució de Wilcoxon en relació a la C4 i l'IT < 7.



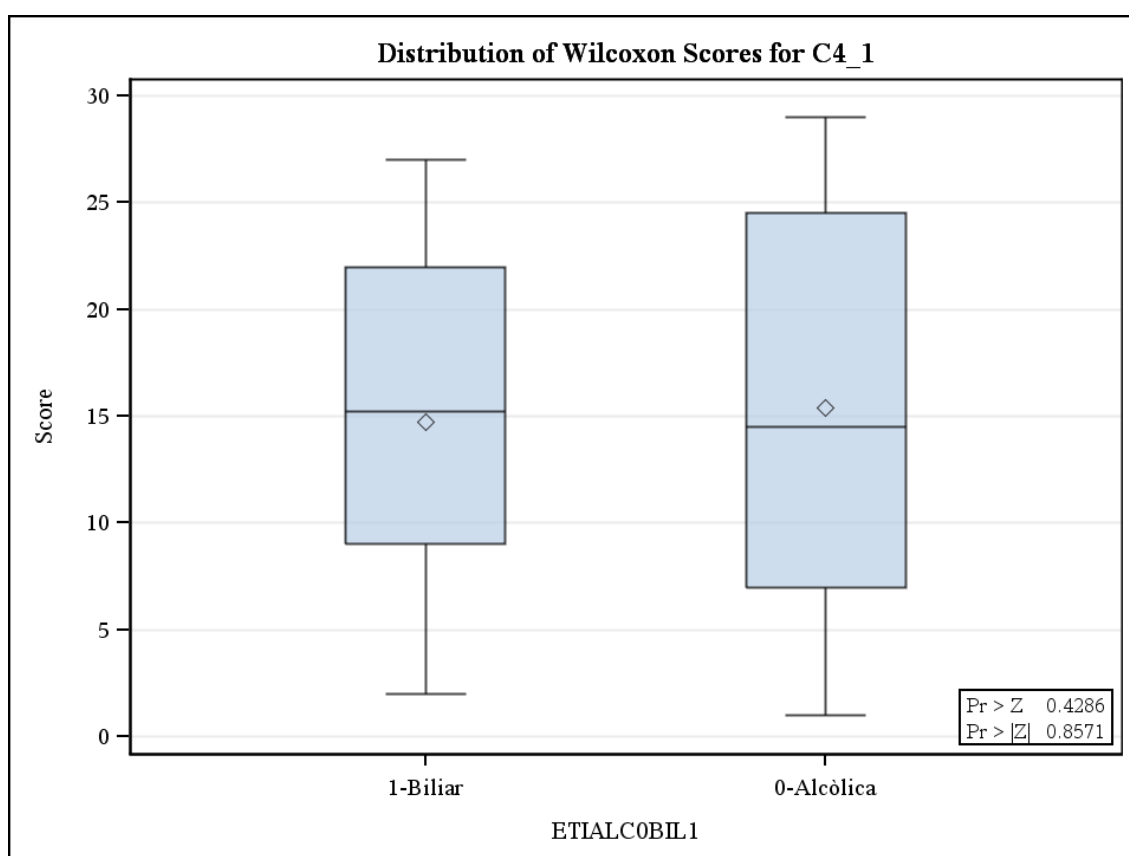
No hi ha diferències entre el C4 en les PA biliars i les alcohòliques i en relació a l'IT < 7.

- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i al C4. Taula 51.

	N	Mitjana	SD	Mín	Màx	p
Biliars	18	24,29	7,07	15,30	36,50	0.8395
Alcohòliques	11	26,97	12,78	15,00	57,00	0.8395

$p=0,8395$

Gràfic 27. Distribució de Wilcoxon en relació al C4 i a l'IT ≥ 7 .



No hi ha diferències entre els dos grups estudiats però no sorprenen els resultats ja que el C4 relata infecció i per tant com a factor pronòstic inicial no té gaire valor. És més un factor evolutiu.

2.9. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA INFECCIÓ.

- IT <7 en relació a l'etiologia i a la probabilitat d'infecció. *Taula 52.*

	<i>No infecció</i>	<i>Infecció</i>	<i>Total</i>
Biliars	67	14	81
	82,72%	17,28%	
Alcohòliques	52	1	53
	98,11%	1,89%	

$p=0,0057$

- IT ≥7 en relació a l'etiologia i a la probabilitat d'infecció. *Taula 53.*

	<i>No infecció</i>	<i>Infecció</i>	<i>Total</i>
Biliars	9	10	19
	47,37%	52,63%	
Alcohòliques	9	4	13
	69,23%	30,77%	

$p=0,2208$

Les PA biliars amb IT < 7 tenen una probabilitat d'infecció general major que les PA alcohòliques amb diferències estadísticament significatives, mentre que amb un IT ≥ 7 les diferències no són significatives pel que podem assumir que, en aquest grup, les PA biliars i les alcohòliques tenen el mateix risc d'infecció.

- IT <7 en relació a l'etiologia i al tipus d'infecció. Taula 54.

	<i>No infecció</i>	<i>Necrosi infectada</i>	<i>Abscés pancreàtic</i>	<i>Total</i>
Biliars	68 83,95%	5 6,17%	8 9,88%	81
Alcohòliques	52 98,11%	0 0%	1 1,89%	53

p=0,0297

- IT ≥7 en relació a l'etiologia i al tipus d'infecció. Taula 55.

	<i>No infecció</i>	<i>Necrosi infectada</i>	<i>Abscés pancreàtic</i>	<i>Total</i>
Biliars	9 47,37%	5 26,32%	5 26,32%	19
Alcohòliques	9 69,23%	1 7,69%	3 23,08%	13

p=0,3471

En el grup de l'IT < 7 hi ha diferències estadísticament significatives a favor d'un risc augmentat d'infecció de les PA biliars (d'infecció de la necrosi i de la formació d'abscessos pancreàtics).

En el grup de l'IT ≥ 7 les diferències no són significatives pel que amb un TAC amb necrosi >30% la probabilitat d'infecció en el grup de les PA alcohòliques és igual que en el grup de les PA biliars. De tota manera sembla haver-hi una tendència a provocar necrosi infectada en les biliars.

En aquest punt, cal apuntar que la utilització d'antibiòtics es plantejarà en aquells pacients amb PA que cursen amb SIRS, leucocitosi i més del 30% de necrosi i si les PA són biliars (pel risc augmentat d'infecció). En pacients amb menys de 30% de necrosi i sense les condicions anomenades, no s'utilitza

empíricament la teràpia antibiòtica. Però segons les nostres dades, en una PA amb IT ≥ 7 alcohòlica, podríem també justificar l'antibioteràpia (en cas de SIRS) perquè les dues etiologies es comporten igual en relació a la infecció.

2.10. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA MORTALITAT.

- IT <7 en relació a l'etiologia i la mortalitat. *Taula 56.*

	<i>No mort</i>	<i>Mort</i>	<i>Total</i>
Biliars	71	10	81
	87,65%	12,35%	
Alcohòliques	53	0	53
	100%	0%	

p=0,0078

- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i la mortalitat. *Taula 57.*

	<i>No mort</i>	<i>Mort</i>	<i>Total</i>
Biliars	14	5	19
	73,68%	26,32%	
Alcohòliques	11	2	13
	84,62%	15,38%	

p=0,4626

Els pacients amb PA amb IT ≥ 7 tenen significativament més probabilitat de mort a la UCI que els que tenen un IT < 7 . I amb un IT ≥ 7 la mortalitat és independent de l'etiologia.

2.11. POSSIBLE INTERACIÓ DE L'ÍNDEX DE TAC EN RELACIÓ A LA RECIDIVA.

- IT <7 en relació a l'etiologia i a la recidiva de la PA. *Taula 58.*

	<i>Aguda</i>	<i>Recidivant</i>	<i>Total</i>
Biliars	70	9	79
	88,61%	11,39%	
Alcohòliques	39	14	53
	73,58%	26,42%	

p=0,0257

- IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la recidiva de la PA. *Taula 59.*

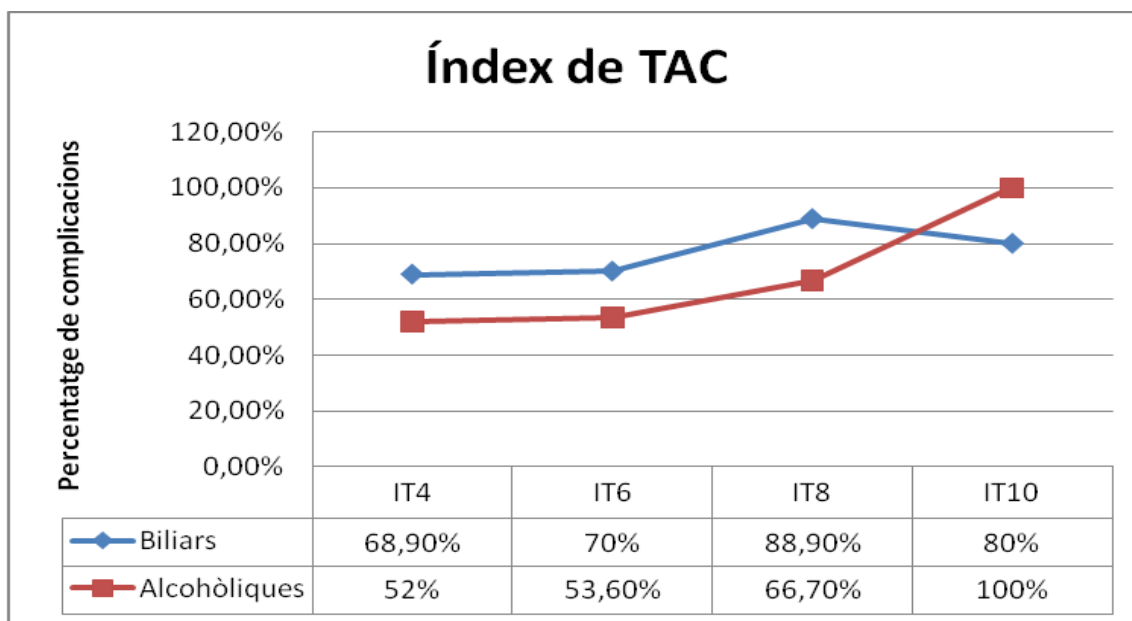
	<i>Aguda</i>	<i>Recidivant</i>	<i>Total</i>
Biliars	17	2	19
	89,47%	10,53%	
Alcohòliques	9	4	13
	69,23%	30,77%	

p=0,1496

En el grup d'IT < 7, hi ha diferències estadísticament significatives entre l'etiologia i la recidiva: les alcohòliques recidiven més però no són tant greus (perquè tenen un IT < 7). En canvi, en el grup d'IT ≥ 7, no hi ha diferències significatives en quan a la recidiva.

2.12. COMPLICACIONS SEGONS L'IT I L'ETIOLOGIA.*Taula 60. Percentatge de complicacions segons l'índex del TAC.*

	IT 4	IT 6	IT 8	IT 10
Biliars	68,9%	70%	88,9%	80%
Alcohòliques	52%	53,6%	66,7%	100%

Gràfic 28. Comparació entre PA biliars i alcohòliques en relació a l'índex de TAC i el percentatge de complicacions.

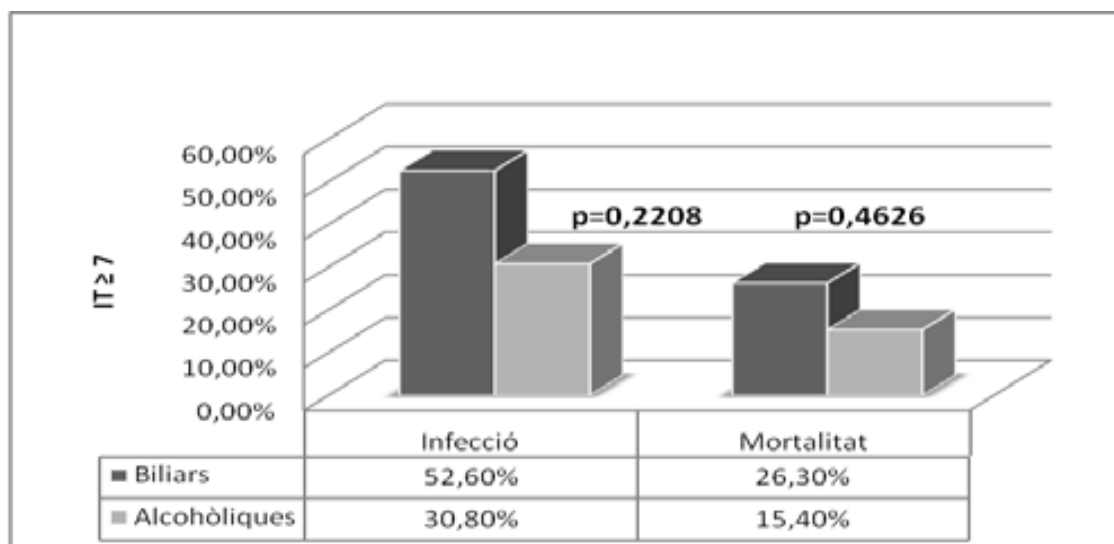
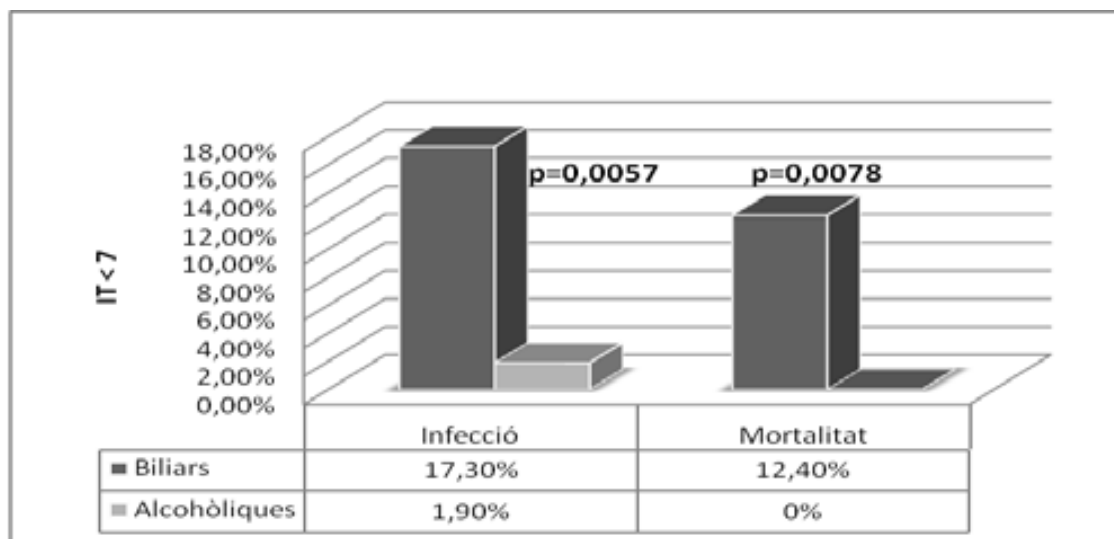
Amb les gràfiques anteriors s'aprecia clarament un augment del percentatge de complicacions a partir d'un índex de TAC de 8, tant en les PA biliars com les alcohòliques essent el percentatge de complicacions de les PA alcohòliques amb IT de 10, del 100% (de les 7 PA alcohòliques amb IT 10 incloses a l'estudi, totes s'han complicat).

2.13. GRAVETAT EN PANCREATITIS AGUDES GREUS D'ETIOLOGIA BILIAR I ALCOHÒLICA SEGONS L'ÍNDEX DE TAC.

Taula 61 . Gravetat en funció de l'etiologia i l'IT.

IT < 7	Biliars	Alcohòliques	p	IT ≥ 7	Biliars	Alcohòliques	P
N	81	53		N	19	13	
Infecció	14 (17,3%)	1 (1,9%)	0,0057	Infecció	10 (52,6%)	4 (30,8%)	0,2208
Mortalitat	10 (12,4%)	0 (0%)	0,0078	Mortalitat	5 (26,3%)	2 (15,4%)	0,4626

Gràfics 29 i 30. Gravetat segons IT i etiologies.



Les PA biliars amb IT < 7 pateixen més infecció i més mortalitat que les PA alcohòliques, amb diferències estadísticament significatives, en canvi, amb IT \geq 7 les PA biliars també s'infecten i es moren més que les alcohòliques però sense diferències significatives. Podem continuar concluint que en les PA amb > 30% de necrosi l'etiologia ja no és un factor de risc de severitat i mortalitat sinó que les biliars i les alcohòliques es comporten igual.

3. REGRESSIÓ DE COX UNIVARIANT.

Dels valors que s'obtenen d'entrada, que anomenem factors pronòstics inicials, ara cal analitzar quins d'ells són significatius en relació al risc de mortalitat. La regressió de Cox univariant mostra els següents resultats.

Taula 62. Regressió de Cox univariada, en relació al risc de mortalitat.

	<i>Risc relatiu</i>	<i>Interval de confiança 95%</i>	<i>p</i>
Alcohòlica (mortalitat)	0,277	0,163-0,469	<.0001
Índex de TAC 4	0,231	0,134-0,398	<.0001
Índex de TAC 6	0,177	0,089-0,354	<.0001
Índex de TAC 8	0,189	0,066-0,544	<.0001
APACHE II	1,191	1,149-1,235	<.0001
PCR	1,006	1,004-1,009	<.0001
C3	0,979	0,970-0,987	<.0001
C4	0,969	0,945-0,994	0.0085
Sexe	0,900	0,624-1,298	0.5738

Segons la taula anterior podem assegurar que hi ha diferències estadísticament significatives en quan a la mortalitat entre les PA biliars i les alcohòliques a favor que les biliars tenen un major risc de mortalitat. La mortalitat de les PA alcohòliques és un 72,3% menor que la mortalitat de les PA biliars (RR<1), amb una *p* significativa.

L'anàlisi de l'índex de TAC està en relació amb l'IT 10, que s'ha pres com a valor de referència per defecte i perquè és el grup on amb l'anàlisi descriptiu trobàvem més diferències en quan a la mortalitat.

S'observa que en els diferents grups d'IT en relació al de referència, el risc de mortalitat és significativament menor, amb diferències significatives. Per tant, amb un IT 8, el risc de mortalitat respecte l'IT 10 és un 81,1% menor. Un pacient amb IT 8 amb PA biliar o alcohòlica es mor 81 vegades menys que un mateix pacient amb IT 9-10.

Amb un IT 6 el risc de mortalitat és un 82,3% menor respecte un IT 10 i amb un IT 4 el risc de mortalitat és un 76,9% menor que amb un IT 10.

Concluïm que amb una mateixa etiologia, sigui biliar o alcohòlica, la probabilitat de mort dels IT < 10 és significativament menor que la probabilitat de mort en l'IT 10, per tant l'IT de 10 és un bon predictor de severitat inicial de la PAG.

L'APACHE II, la PCR i el C3 i C4 mostren que són bons predictors de mortalitat de les PA ingressades a UCI.

En relació a l'APACHE II podem dir que cada augment d'un punt en l'escala de l'APACHE II implica un augment de mortalitat del 19,1%, amb una *p* estadísticament significativa.

La PCR, amb una *p* també significativa, expressa que cada augment d'un punt en el valor de la PCR augmenta la mortalitat de la PAG en un 0,6%.

El sexe no és una variable que en l'anàlisi univariat es demostrï que és predictora de severitat de les PAG.

El Ranson, l'Imrie i l'edat no han donat resultat en l'anàlisi de regressió de Cox univariant.

4. REGRESSIÓ DE COX MULTIVARIANT.

Per acabar de determinar els paràmetres que realment són significatius en relació a la predicció precoç del risc de mortalitat es realitza un anàlisi multivariant.

Taula 63. Regressió de Cox multivariada.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates										
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		Label
ETIALC0BIL1		1	1.41634	0.53789	6.9335	0.0085	4.122	1.436	11.829	
INDX_TAC	0	1	-1.72883	0.48842	12.5288	0.0004	0.177	0.068	0.462	INDX_TAC 0
INDX_TAC	1	1	-1.12905	0.48009	5.5307	0.0187	0.323	0.126	0.829	INDX_TAC 1
INDX_TAC	2	1	-0.98365	0.62645	2.4655	0.1164	0.374	0.110	1.277	INDX_TAC 2
PCR		1	-0.0001819	0.00177	0.0106	0.9180	1.000	0.996	1.003	
C3		1	-0.01123	0.00718	2.4423	0.1181	0.989	0.975	1.003	
C4		1	0.01703	0.01292	1.7382	0.1874	1.017	0.992	1.043	
APACHE		1	0.12783	0.03955	10.4443	0.0012	1.136	1.052	1.228	
ANY_S_TRACT	2	1	-0.08812	0.57857	0.0232	0.8789	0.916	0.295	2.846	ANY_S_TRACT-Any s/tractament 2
ANY_S_TRACT	3	1	0.27831	0.49817	0.3121	0.5784	1.321	0.498	3.507	ANY_S_TRACT-Any s/tractament 3
SEXE01		1	-1.62346	0.43106	14.1841	0.0002	0.197	0.085	0.459	SEXE01

Com a paràmetres realment significatius per la predicció de mortalitat trobem l'etiologia, l'APACHE II, el sexe i l'IT (havent-hi en aquest últim una diferència entre els IT < 7 i els IT ≥ 7).

Amb un RR de 4,122 podem assegurar que les PA biliars es moren 4 vegades més que les PA alcohòliques, amb diferències estadísticament significatives; per tant, hi ha un increment de la probabilitat de mort, estadísticament significatiu, ajustat a la resta de paràmetres (APACHE II, PCR, ...). Això vol dir que si dos malalts tenen les mateixes puntuacions d'APACHE II, PCR, C3, C4, mateix índex de TAC i són del mateix sexe, el que presenti una PA biliar té 4 vegades més de probabilitat de morir que el que presenta una PA alcohòlica.

En relació a l'APACHE II, cada increment d'1 punt en l'escala de l'APACHE la taxa de mortalitat augmenta en un 14%, ajustat per les altres variables. Per exemple, dos pacients amb la mateixa etiologia, el mateix IT, la mateixa edat i sexe, la mateixa PCR, C3 i C4, el que tingui un APACHE II de 9 tindrà un 14% més de probabilitat de mort que el que tingui un APACHE II de 8.

La PCR, amb un risc relatiu de 1 i una p no significativa, manifesta que per cada punt que s'incrementa en l'escala de la PCR, la taxa de mortalitat ajustada a la resta de variables no augmenta i per tant, no és una variable significativa en la predicció precoç de mortalitat.

El C3 i el C4 (amb un risc relatiu de 0,989 i 1,017 respectivament i una $p > 0,05$) tampoc tenen una significació en la predicció de mortalitat ja que la taxa de mortalitat ajustada a la resta de variables no augmenta amb cada punt que s'incrementa en l'escala de cadascuna d'elles.

L'índex de TAC 4 amb un risc relatiu de 0,177 i una p de 0,0004 indica que amb un IT de 4 es té un 82% menys de probabilitat de morir que amb un IT 10 o dit d'una altra manera, amb un IT 4 les PA biliars tenen una taxa de mortalitat que augmenta un 18% respecte les PA alcohòliques.

Amb un IT 6 ($p=0,0187$) es té una probabilitat de mort un 67,7% menor que amb un IT 10 o sigui que amb un IT 6 les PA biliars tenen una taxa de mortalitat que augmenta un 32,3% respecte les PA alcohòliques. Fins aquí podem assegurar que **les PA biliars amb menys d'un 30% de necrosi es moren més que les PA alcohòliques amb menys d'un 30% de necrosi.**

El risc relatiu amb un IT 8 no és significatiu, amb una p de 0,1164 pel que podem dir que no hi ha diferències estadísticament significatives entre IT 8 i IT 10 i per tant, assegurem que **els pacients amb PA amb més del 30% de necrosi es moren igual que els pacients amb més del 50% de necrosi, independentment de la seva etiologia.**

En l'anàlisi multivariant (a diferència de l'univariant) el sexe sembla un bon indicador pronòstic precoç de mortalitat però com que els resultats són contradictoris no entrarem en més detall.

El Ranson, l'Imrie i l'edat tampoc han donat resultat en l'anàlisi de dades univariant ni multivariant pel que no en podem treure conclusions.

Finalment podem concloure que l'etiologia, l'APACHE II i l'IT són bons indicadors de predicció precoç de mortalitat. Per tant, demostrem que l'etiologia és un factor pronòstic i que les PA biliars tenen una mortalitat major que les alcohòliques, l'APACHE també és un bon predictor de mortalitat manifestant major gravetat a cada punt que puja (cada punt que puja augmenta la mortalitat un 14%) i l'IT també és un bon predictor precoç de mortalitat (amb un IT < 7 hi ha més probabilitat de mort amb les PA biliars, però amb un IT ≥ 7 la probabilitat de mort entre PA biliars i alcohòliques és la mateixa).

5. FACTORS PRONÒSTICS EVOLUTIUS

Fins aquí hem fet l'anàlisi dels factors pronòstics que es valoren a l'inici de la PA, a l'ingrés a la UCI. Ara analitzarem si aquests factors recollits en l'evolució també tenen valor pronòstic i si hi ha diferències significatives entre les PA biliars i les alcohòliques en relació a cadascun d'aquests factors.

Taula 64. Paràmetres que es recullen durant l'evolució.

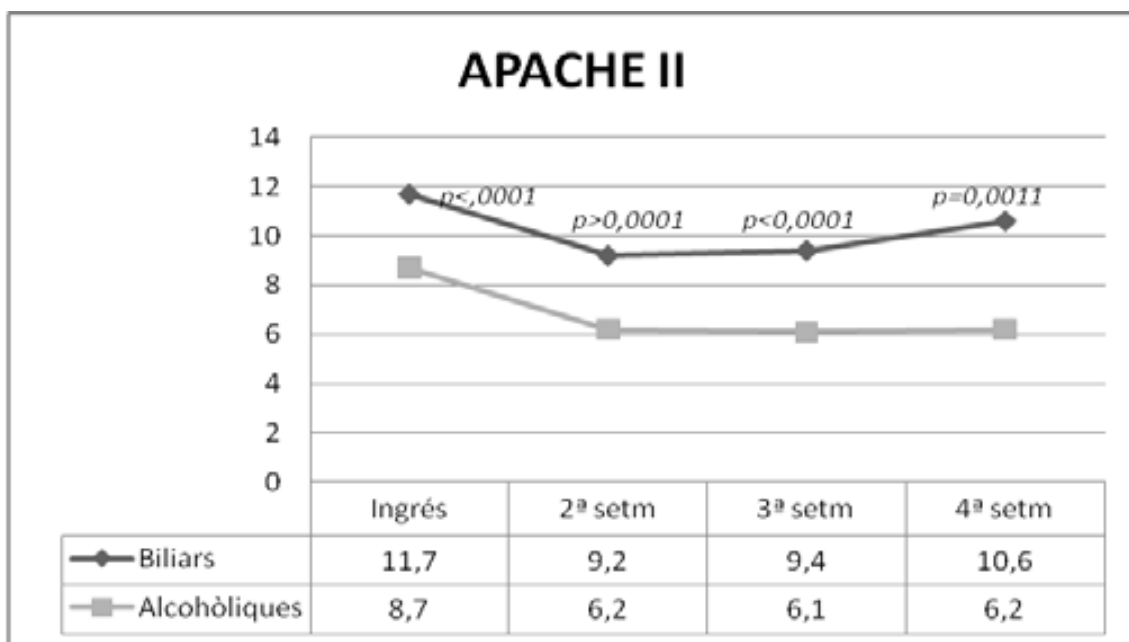
	<i>Biliars</i>				<i>Alcohol.</i>			
	Ingrés	2 ^a setm	3 ^a setm	4 ^a setm	Ingrés	2 ^a setm	3 ^a setm	4 ^a setm
APACHE II	11,7	9,2	9,4	10,6	8,7	6,2	6,1	6,2
PCR	268,8	235,1	180,2	138,1	253	186,7	123,1	83,3
C3	77	93,3	102	103,3	100,6	104,7	116,9	108,7
C4	23,4	23	23,9	22	29,7	29,3	34	38,5

5.1. APACHE II

Taula 65. APACHE II segons l'evolució en relació a l'etiologia.

		<i>N</i>	<i>Mitjana</i>	<i>Mín</i>	<i>Màx</i>
Biliars	Ingrés	147	11,7	1,0	26,0
	2 ^a setm	130	9,2	1,0	27,0
	3 ^a setm	93	9,4	1,0	25,0
	4 ^a setm	46	10,6	1,0	25,0
Alcohòl	Ingrés	85	8,7	2,0	22,0
	2 ^a setm	77	6,2	0,0	17,0
	3 ^a setm	45	6,1	1,0	16,0
	4 ^a setm	17	6,2	2,0	14,0

Gràfic 31. Mitjana del valor d'APACHE II de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució.



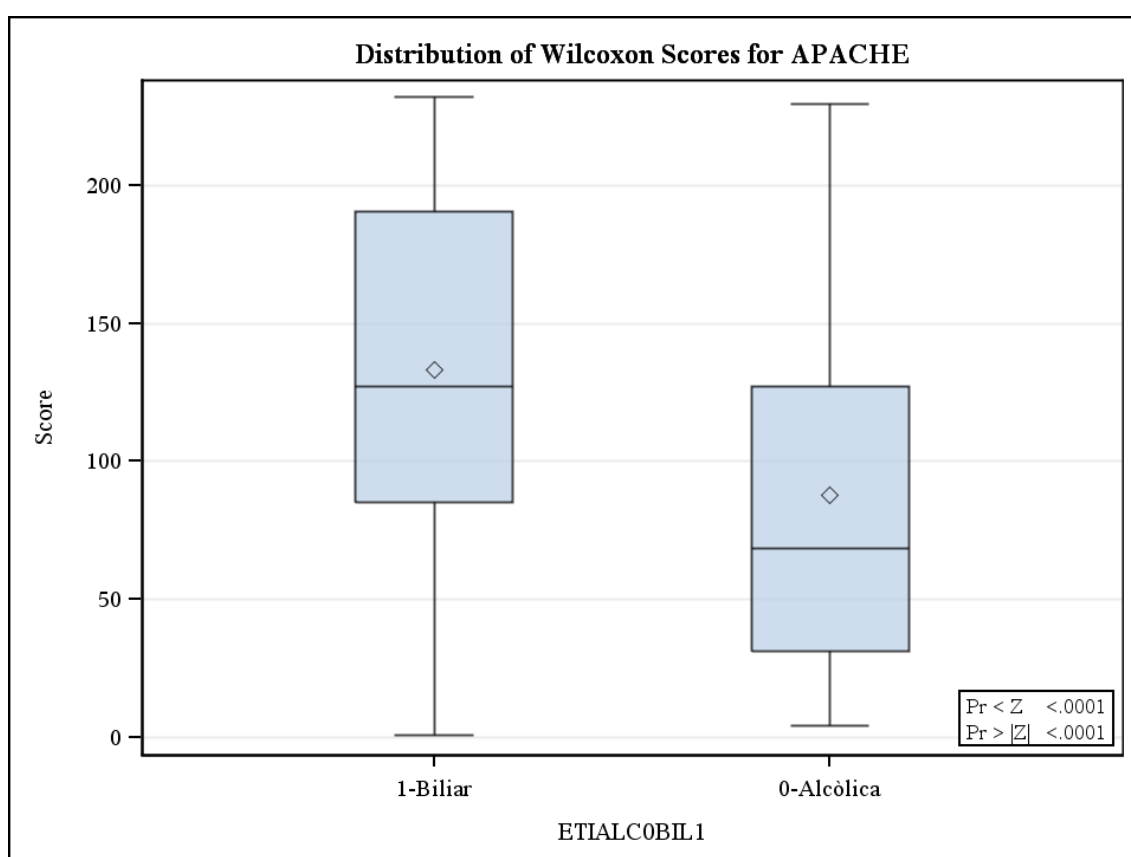
Els valors d'APACHE II són més elevats a l'ingrés en les PAG biliars i es mantenen més elevats durant les primeres setmanes d'ingrés. Així mateix, a destacar que el valor de l'APACHE II inicial de les PA alcohòliques és pràcticament el valor normal (<8), baixant a 6 ja la segona setmana, manifestant un millor pronòstic ja des del començament del procés.

Taula 66. APACHE II a l'ingrés i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	147	11,7	1,0	26,0
Alcohòliques	85	8,7	2,0	22,0

$p < .0001$

Gràfic 32. APACHE II a l'ingrés i en relació a l'etiologia.



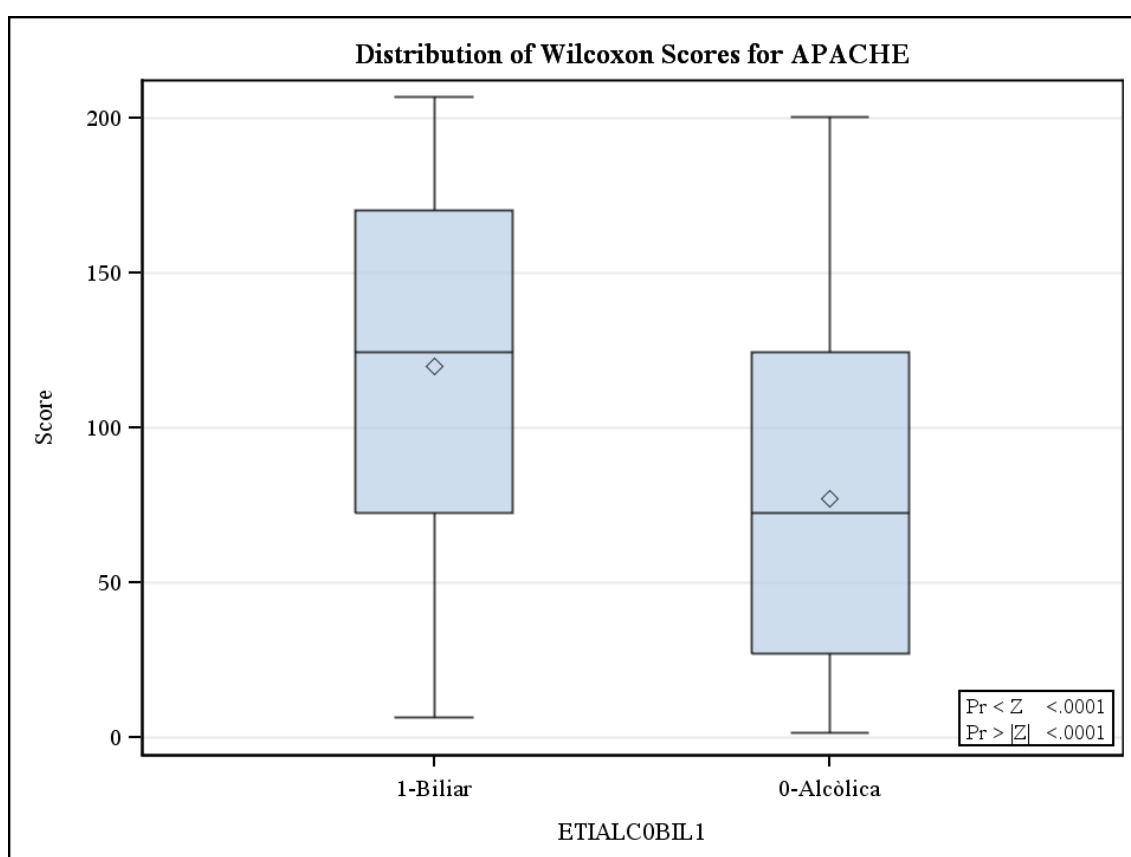
En les PA biliars l'APACHE II és més alt significativament que en les PA alcohòliques.

Taula 67. APACHE II a la segona setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	130	9,2	1,0	27,0
Alcohòliques	77	6,2	0,0	17,0

$p < .0001$

Gràfic 33. APACHE II a la segona setmana i en relació a l'etiologia.



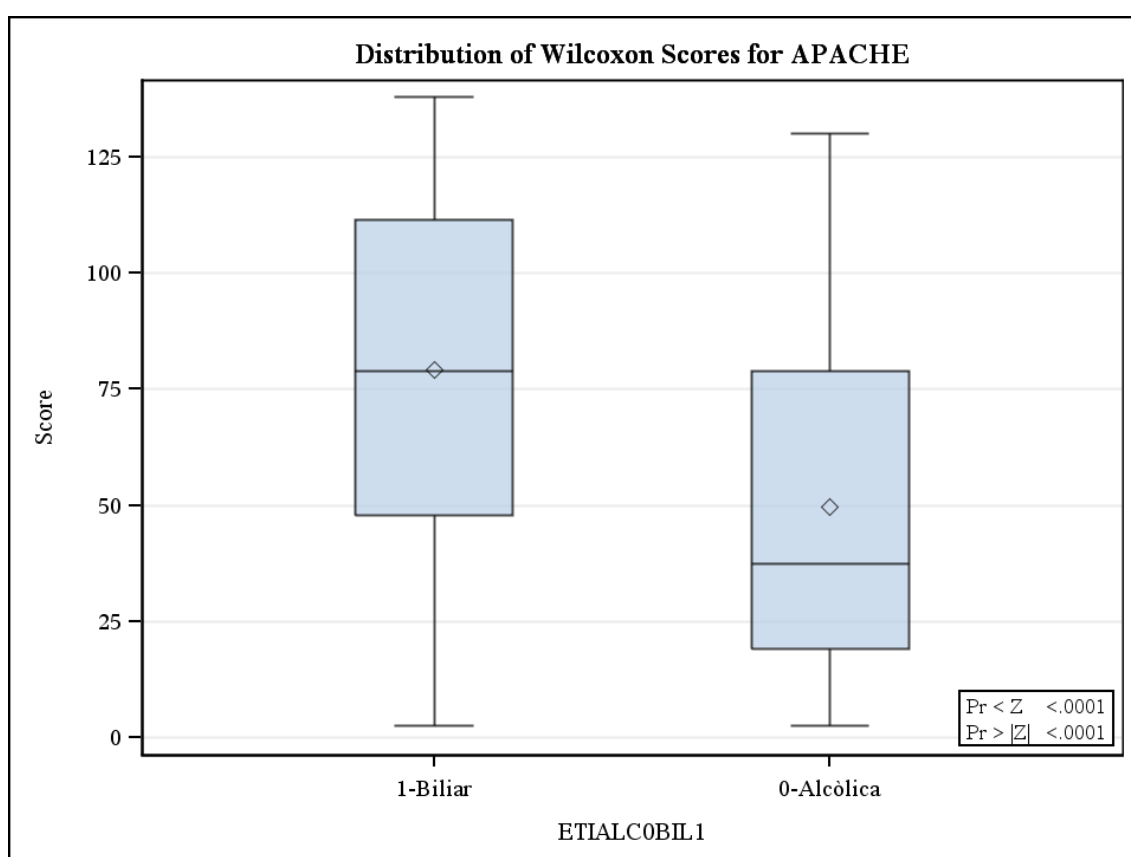
A la segona setmana, l'APACHE II és significativament més alt en les PA biliars que en les PA alcohòliques.

Taula 68. APACHE II a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	93	9,4	1,0	25,0
Alcohòliques	45	6,1	1,0	16,0

$p < .0001$

Gràfic 34. APACHE II a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.



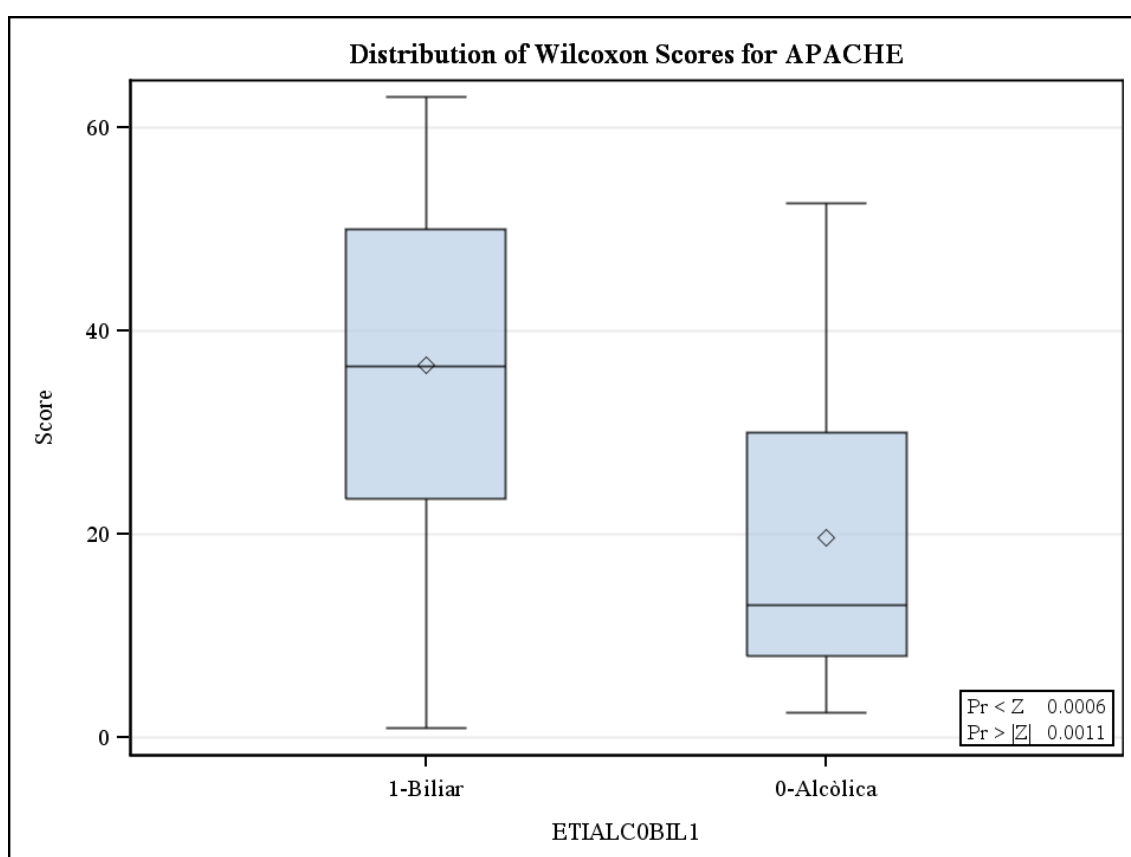
L'APACHE II a la tercera setmana és significativament més alt en les PA biliars que en les alcohòliques.

Taula 69. APACHE II a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	46	10,6	1,0	25,0
Alcohòliques	17	6,2	2,0	14,0

$p=0.0011$

Gràfic 35. APACHE II a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.



L'APACHE II a la quarta setmana segueix essent significativament més alt en les PA biliars que en les alcohòliques.

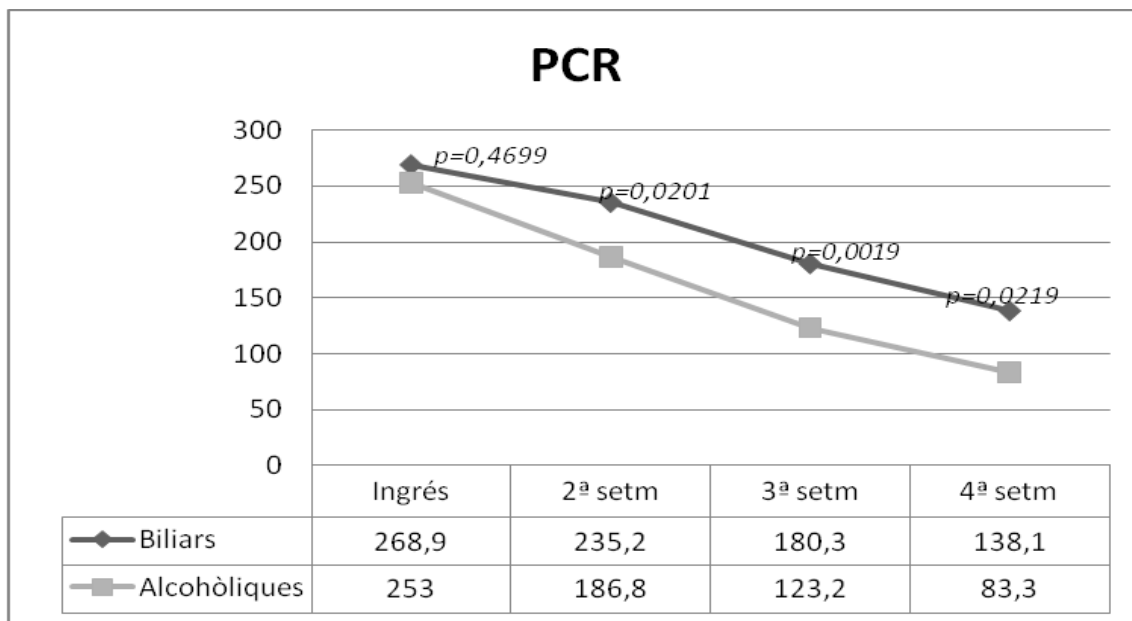
L'APACHE II és més elevat a l'inici en les PA biliars que en les alcohòliques amb diferències estadísticament significatives, i persisteix sempre més elevat en el temps en les PA biliars (amb p significativa). Per tant, l'APACHE II és un bon factor pronòstic inicial i evolutiu, que marca la severitat en les PAG i podem assegurar que les PA biliars són més greus que les alcohòliques perquè tenen sempre una reacció inflamatòria major.

5.2. PCR

Taula 70. PCR segons l'evolució en relació a l'etiologia.

		N	Mitjana	Mín	Màx
Biliars	Ingrés	147	268,9	8,0	524,0
	2 ^a setm	96	235,2	4,0	541,0
	3 ^a setm	76	180,3	14,0	419,0
	4 ^a setm	48	138,1	9,0	426,0
Alcohòl	Ingrés	66	253,0	8,1	489,0
	2 ^a setm	57	186,8	3,0	459,0
	3 ^a setm	42	123,2	4,0	425,0
	4 ^a setm	23	83,3	7,0	318,0

Gràfic 36. Mitjana del valor de PCR de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució.



Cal destacar que la PCR té el seu valor màxim a les 48h, per tant, a l'ingrés potser no té tot el valor pronòstic que desitjariem (de fet l'anàlisi estadístic de la PCR a l'ingrés no ha mostrat diferències entre el seu valor i en

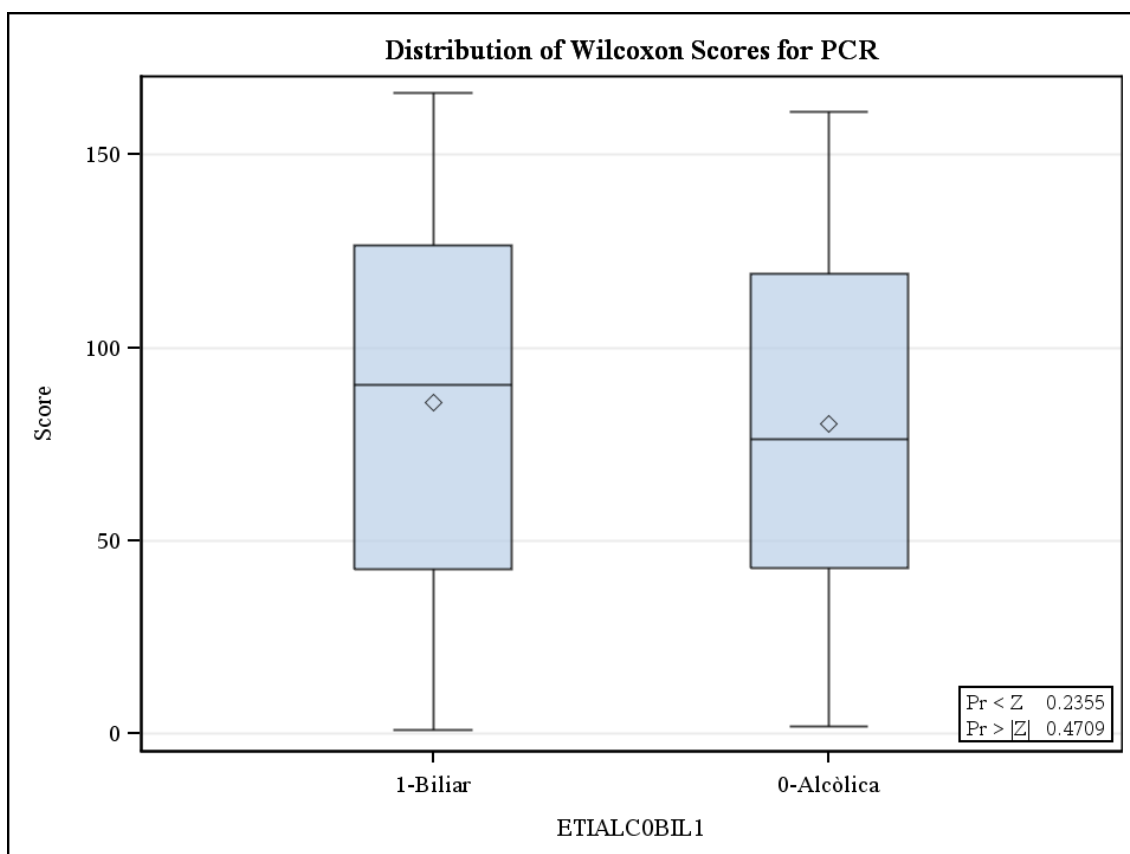
relació a l'etiologia...). Tot i així, en les PA litiàsiques el valor és més alt que en les PA alcohòliques i es manté més alt en el temps (en les biliars, a la 2ona setmana encara està per sobre de 150, a la 3^a setmana encara persisteix per sobre de 150 i és a partir de la 4^a setmana que comença a baixar; mentre que en les PA alcohòliques a la tercera setmana ja és menor de 150 i a la quarta setmana ja s'ha normalitzat).

Taula 71. PCR a l'ingrés i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	147	268,9	8,0	524,0
Alcohòliques	66	253,0	8,1	489,0

$p=0.4699$

Gràfic 37. PCR a l'ingrés i en relació a l'etiologia.



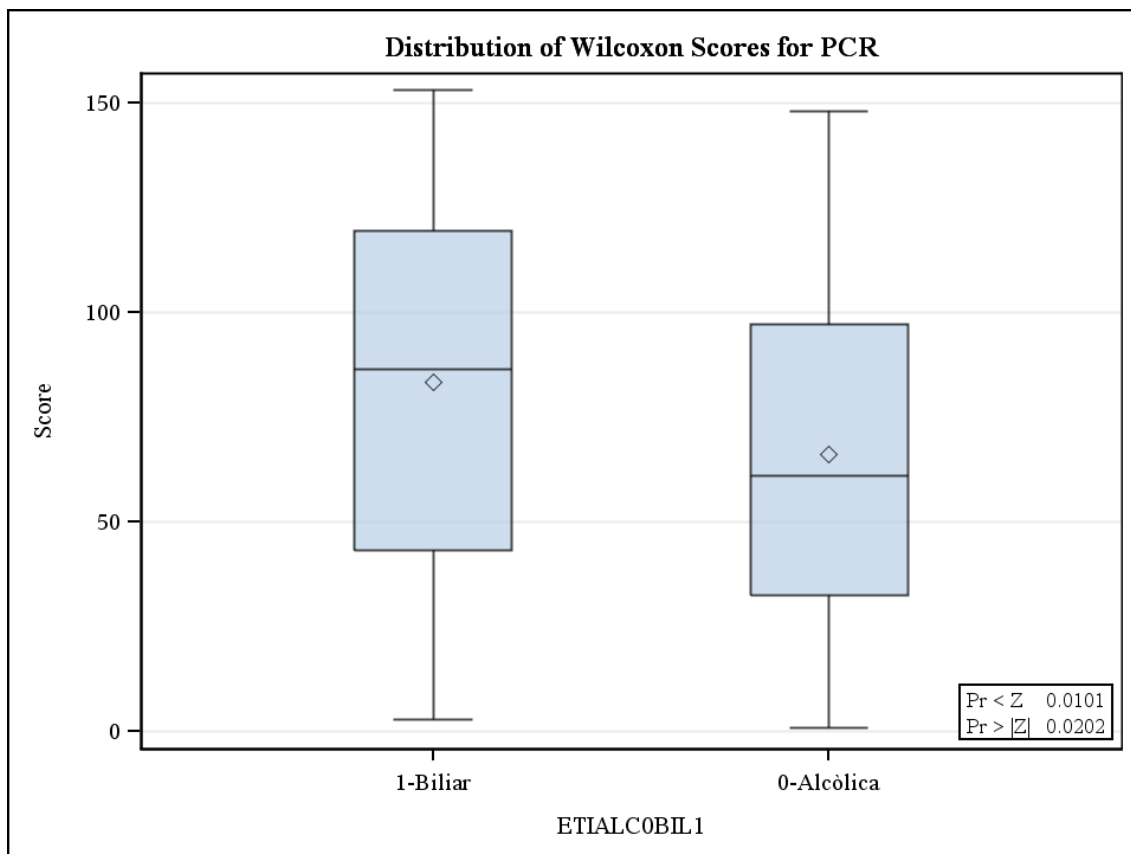
La PCR a l'ingrés entre les PA biliars i alcohòliques no és diferent significativament.

Taula 72. PCR a la segona setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	96	235,2	4,0	541,0
Alcohòliques	57	186,8	3,0	459,0

$p=0.0201$

Gràfic 38. PCR a la segona setmana i en relació a l'etiologia.



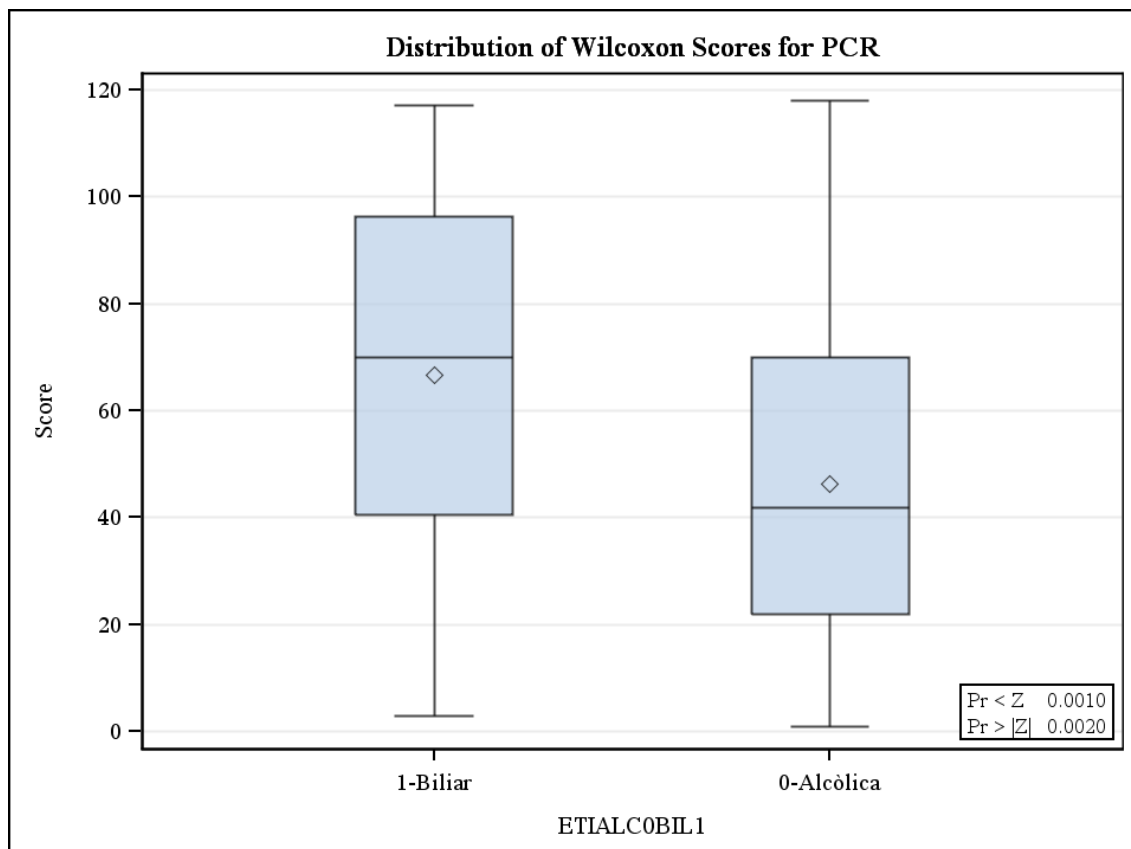
La PCR a la segona setmana és més alt significativament en les PA biliars que en les PA alcohòliques.

Taula 73. PCR a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	76	180,3	14,0	419,0
Alcohòliques	42	123,2	4,0	425,0

$p=0,0019$

Gràfic 39. PCR a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.

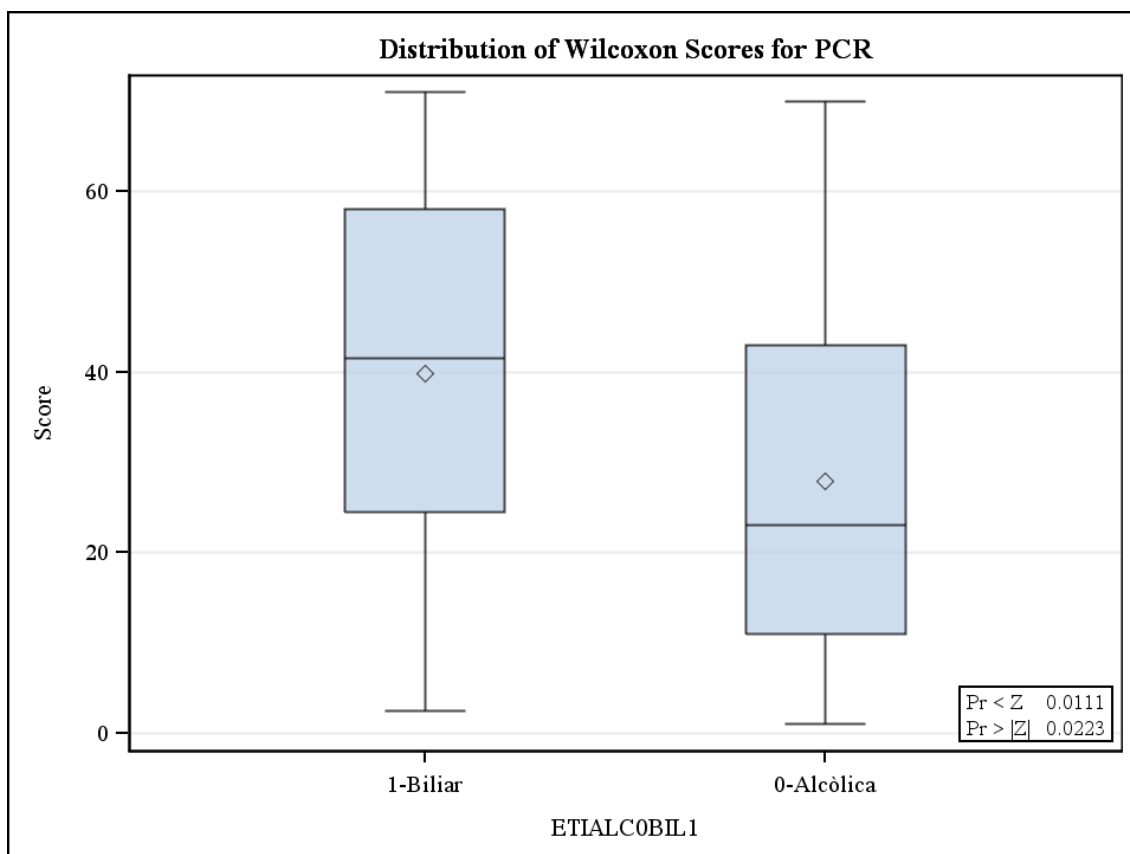


La PCR a la tercera setmana és també més alta significativament en les PA biliars que en les alcohòliques.

Taula 74. PCR a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	48	138,1	9,0	426,0
Alcohòliques	23	83,3	7,0	318,0

$p= 0.0219$

Gràfic 40. PCR a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.

A la quarta setmana la PCR continua essent significativament més alta en les PA biliars que en les alcohòliques.

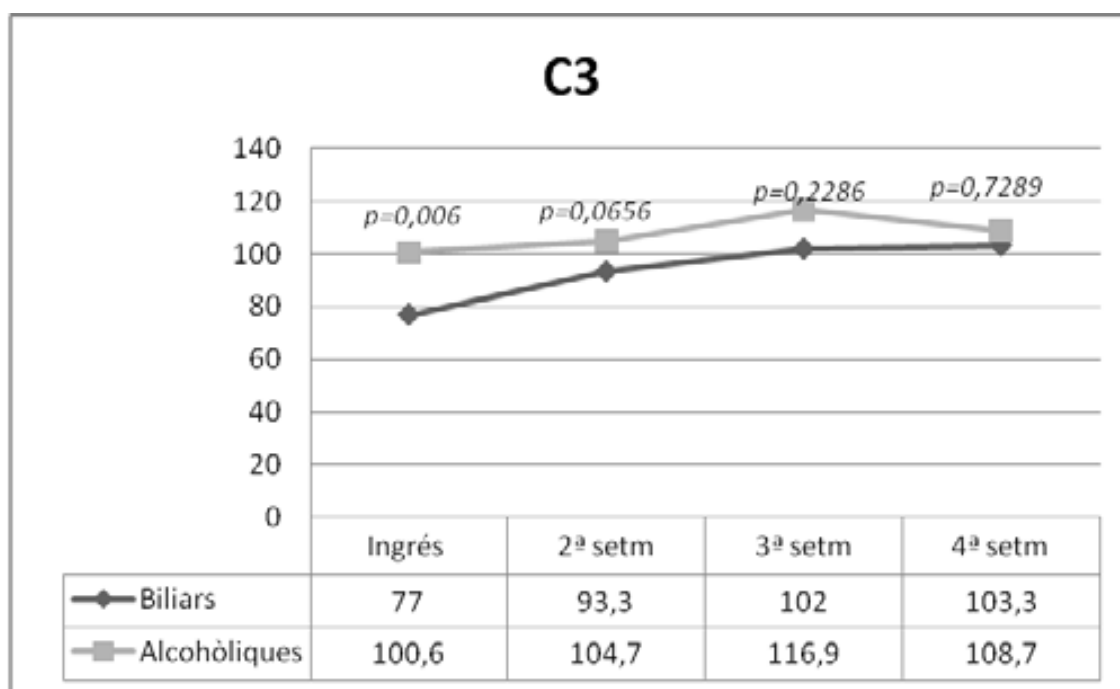
La PCR a l'ingrés no és significativa estadísticament, pel que no és bona predictora de gravetat i mortalitat. De tota manera, en l'evolució sí que és més elevada en les PA biliars que en les alcohòliques i les diferències entre la PCR biliar i la PCR alcohòlica són estadísticament significatives, per tant, la PCR en l'evolució sí que indica que en les PA biliars hi ha més reacció inflamatòria que en les alcohòliques.

5.3. C3

Taula 75. C3 segons l'evolució en relació a l'etiologia.

		N	Mitjana	Mín	Màx
Biliars	Ingrés	86	77,0	35,0	124,0
	2 ^a setm	77	93,3	19,6	263,0
	3 ^a setm	60	102,0	26,0	212,0
	4 ^a setm	32	103,3	37,0	208,0
Alcohòl	Ingrés	53	100,6	36,0	202,0
	2 ^a setm	39	104,7	38,0	174,0
	3 ^a setm	29	116,9	58,0	224,0
	4 ^a setm	17	108,7	78,0	152,0

Gràfic 41. Mitjana del valor de C3 de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució.



Tota PAG inicialment pateix una fase tòxica en la que els enzims proteolítics activen el complement per la via alternativa i es produeix un descens per consum del factor C3. Aquest descens que es produeix sempre independentment de l'evolució del procés és només un reflexe del procés inflamatori. Si les PA evolucionen bé, el C3 es normalitza progressivament mentre que en les PA amb complicacions locals o sistèmiques el C3 es manté baix. En la gràfica, trobem que el C3 és més baix en les PAG biliars traduint una major resposta inflamatòria d'aquestes PA tendint a pujar al llarg de les setmanes tant en les PA biliars com en les alcohòliques.

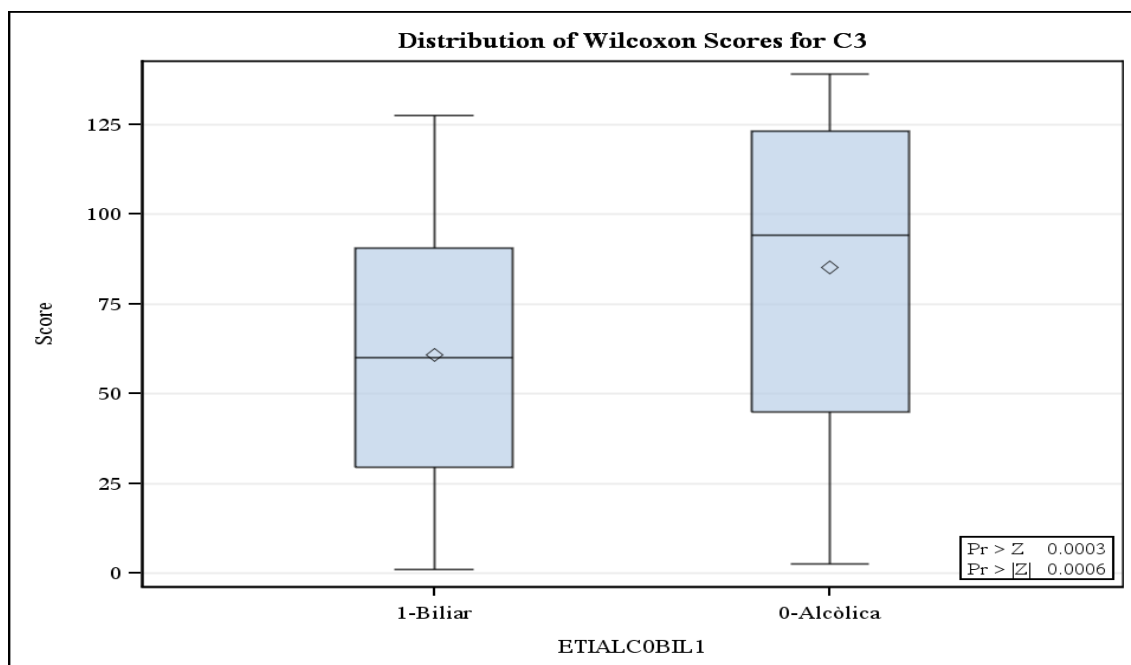
Els valors normals del C3 són entre 90 i 180 mg/dL per tant veiem una devallada dels valors a l'ingrés (major en les biliars). Potser si comparessim els valors de C3 entre les PA complicades i les no complicades dintre de les PAG ingressades a la UCI i per etiologies, trobariem diferències més clares de la devallada inicial del C3 i la recuperació o no dels seus valors segons complicacions o no.

Taula 76. C3 a l'ingrés i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	86	77,0	35,0	124,0
Alcohòliques	53	100,6	36,0	202,0

$p=0.0006$

Gràfic 42. C3 a l'ingrés i en relació a l'etiologia.



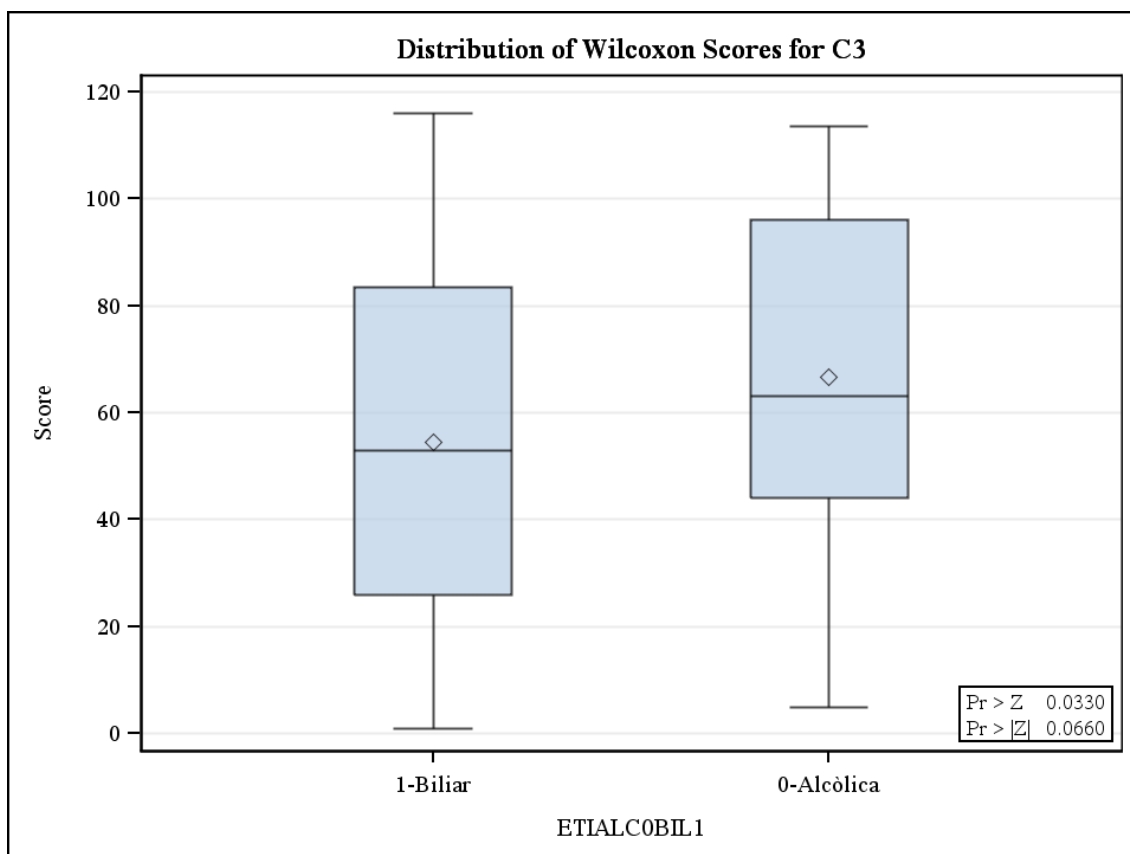
El C3 a l'ingrés és significativament més baix en les PA biliars que en les alcohòliques.

Taula 77. C3 a la segona setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	77	93,3	19,6	263,0
Alcohòliques	39	104,7	38,0	174,0

$p=0,0656$

Gràfic 43. C3 a la segona setmana i en relació a l'etiologia.



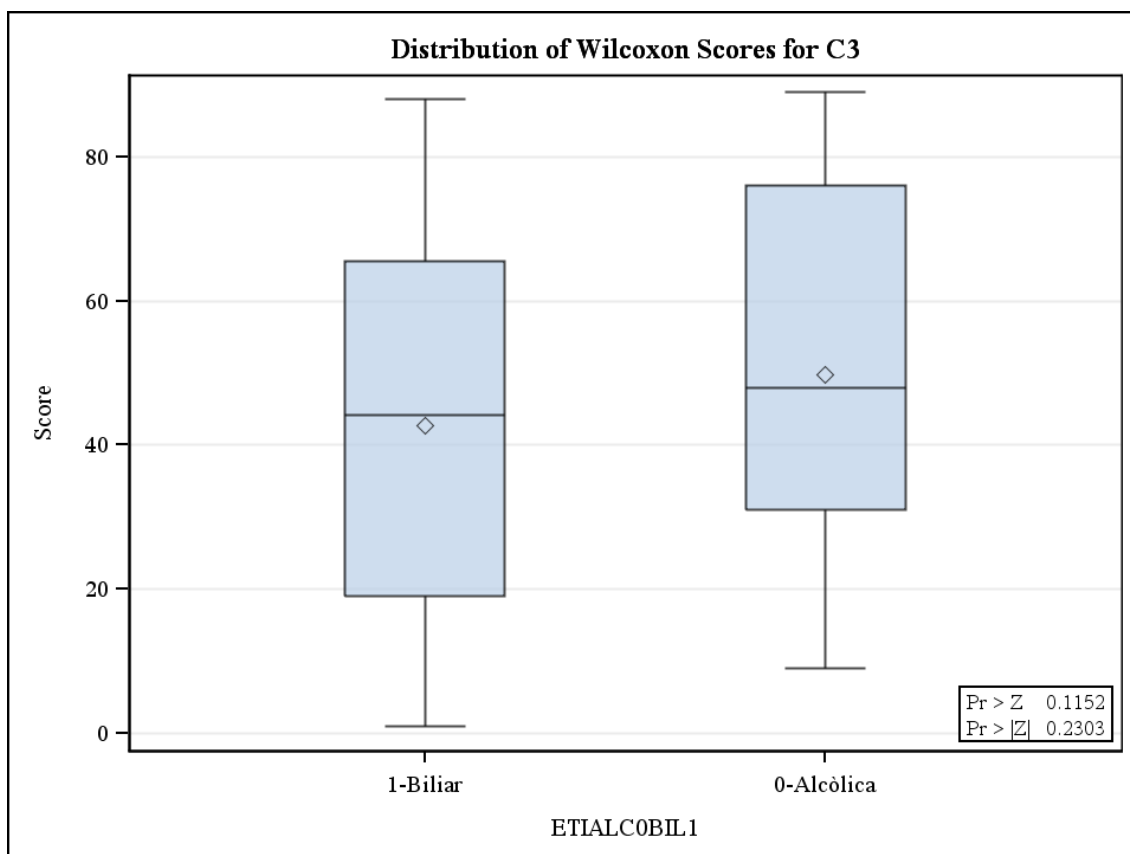
El C3 a la segona setmana ja no és significativament diferent entre les etiologies.

Taula 78. C3 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	60	102,0	26,0	212,0
Alcohòliques	29	116,9	58,0	224,0

$p=0.2286$

Gràfic 44. C3 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.



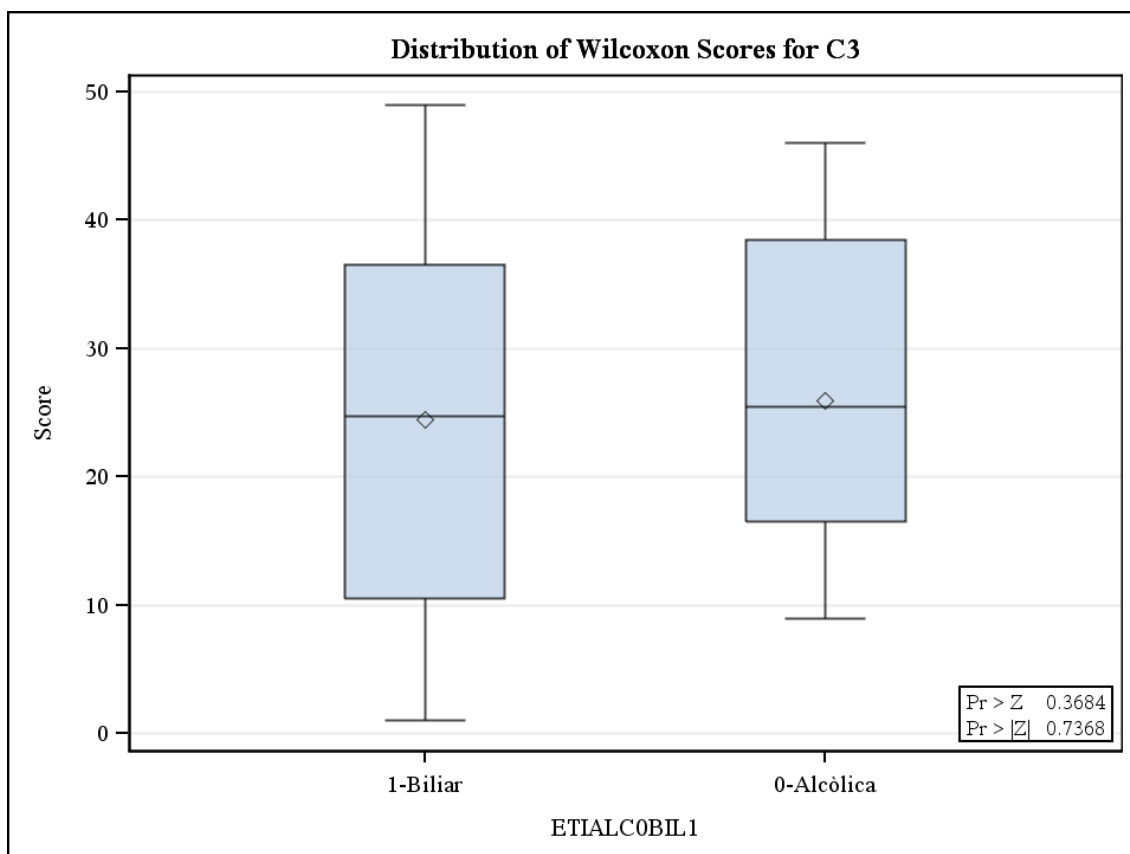
El C3 a la tercera setmana ja no és significativament diferent entre les etiologies.

Taula 79. C3 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	32	103,3	37,0	208,0
Alcohòliques	17	108,7	78,0	152,0

$p=0.7289$

Gràfic 45. C3 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.



El C3 a la quarta setmana ja no és significativament diferent entre les etiologies.

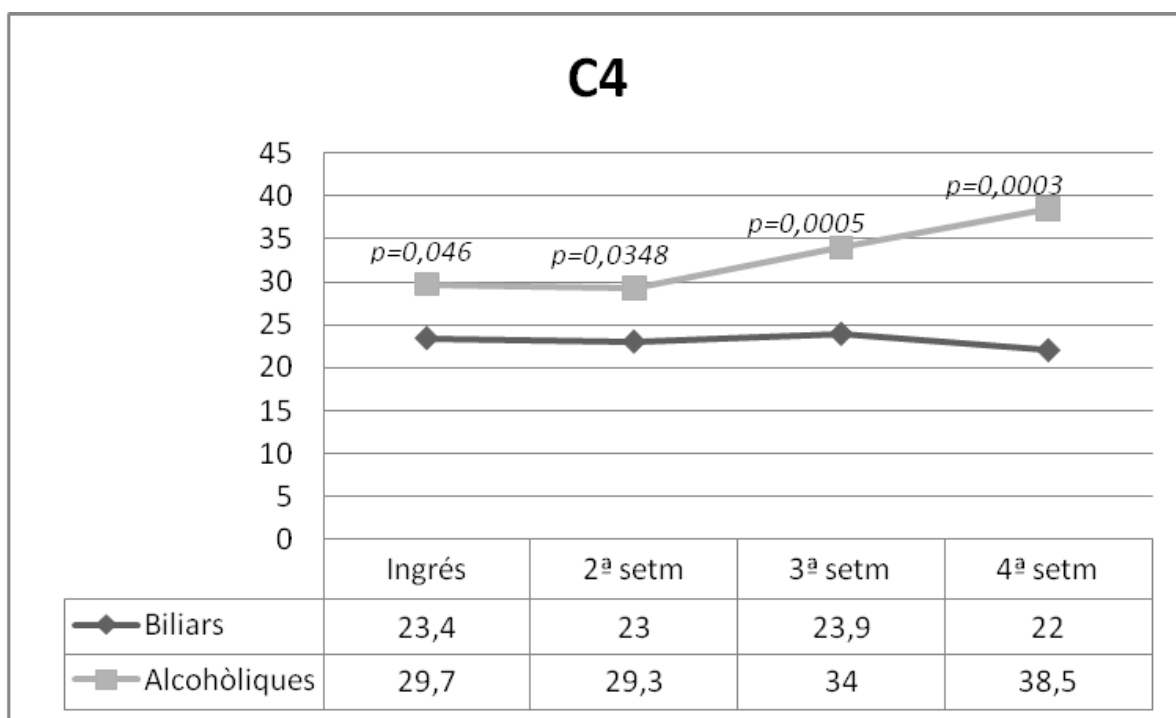
El C3 veiem que a l'ingrés és més baix en les PA biliars amb diferències estadísticament significatives. Però a partir de la segona setmana les diferències entre el C3 en les PA biliars i el C3 en les alcohòliques ja no són significatives. Fins aquí podem dir que el C3 no és un bon paràmetre predictor de gravetat i de resposta inflamatòria de les PAG durant l'evolució.

5.4. C4

Taula 80. C4 segons l'evolució en relació a l'etiologia.

		N	Mitjana	Mín	Màx
Biliars	Ingrés	86	23,4	8,0	44,0
	2 ^a setm	77	23,0	5,0	62,0
	3 ^a setm	60	23,9	5,5	104,0
	4 ^a setm	32	22,0	6,1	49,0
Alcohòl	Ingrés	53	29,7	8,8	112,0
	2 ^a setm	39	29,3	9,4	69,0
	3 ^a setm	29	34,0	14,4	72,0
	4 ^a setm	17	38,5	18,0	73,0

Gràfic 46. Mitjana del valor de C4 de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució.



En la fase inicial, els valors de C4 es mantenen dintre de la normalitat (10-40 mg/dL) donat que aquest s'activa per la via clàssica a partir d'immunocomplexes, absents en aquesta una primera fase sense infecció.

En les PAG amb bona evolució, el C4 es manté alt mentre que en els casos severos i amb complicacions, en una fase sèptica, es produeix un consum de C4 i per tant una disminució dels seus valors sanguinis.

En les PAG biliars el C4 té tendència a disminuir més que no pas amb les alcohòliques traduint una vegada més un curs evolutiu més tòrrid. En les PAG alcohòliques el C4 es recupera més ràpidament a partir de la tercera setmana, pel que l'evolució d'aquestes pancreatitis és més favorable.

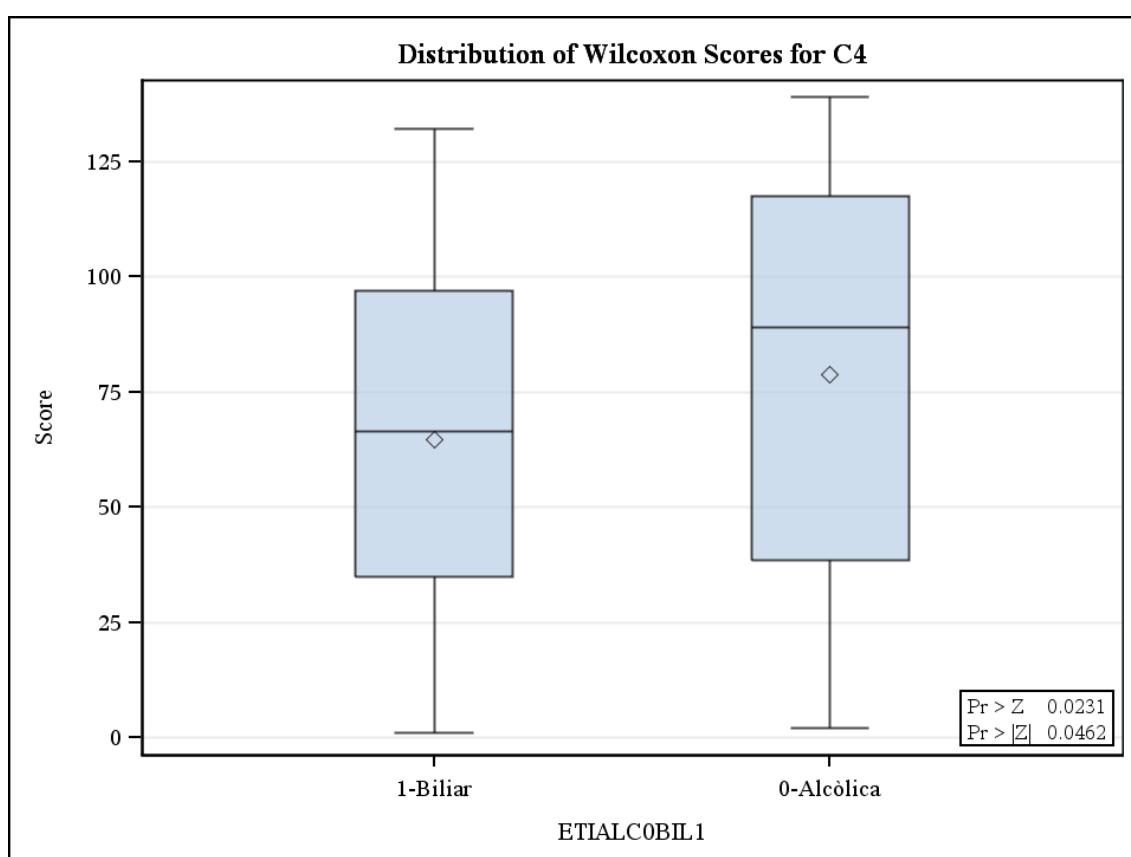
Aquestes diferències són estadísticament significatives a l'ingrés en l'anàlisi univariat amb una $p=0.0460$ demostrant una vegada més que les PAG biliars tenen un curs evolutiu pitjor que les alcohòliques.

Taula 81. C4 a l'ingrés i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	86	23,4	8,0	44,0
Alcohòliques	53	29,7	8,8	112,0

$p=0,0460$

Gràfic 47. C4 a l'ingrés i en relació a l'etiologia.



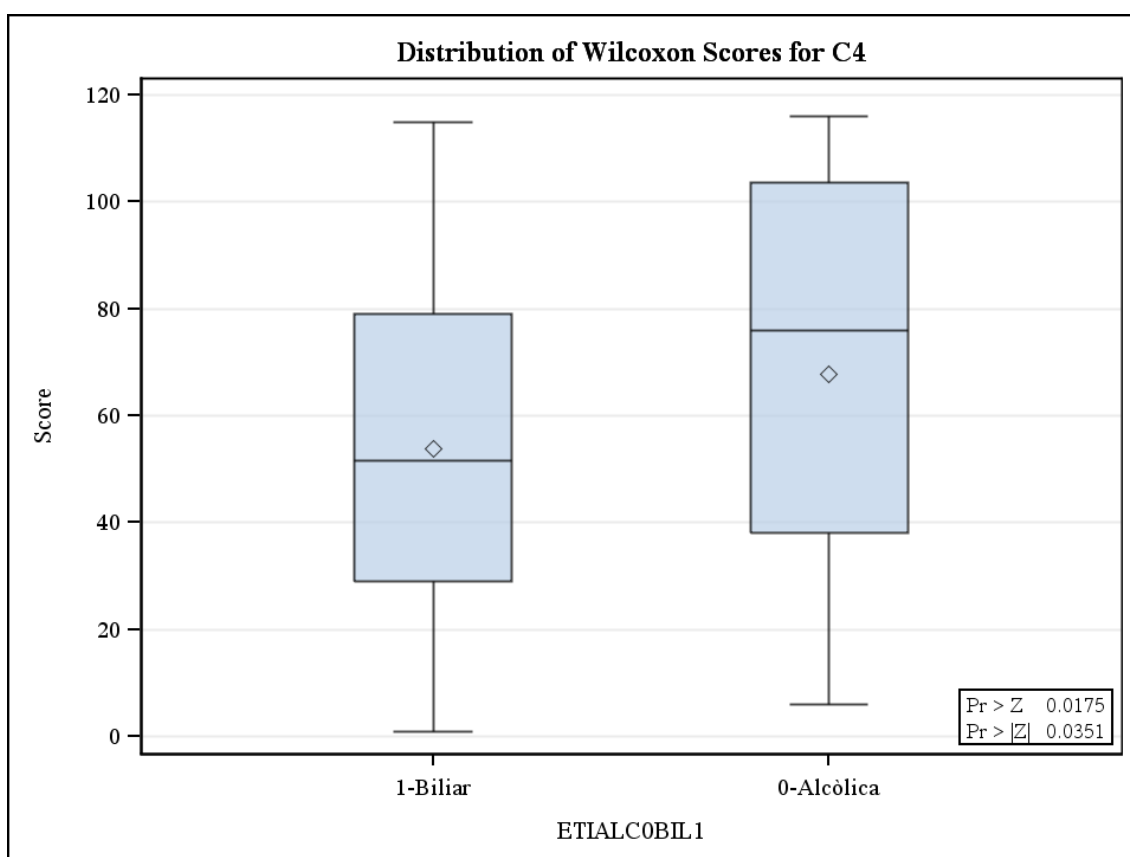
Hi ha diferències estadísticament significatives entre la C4 en les PA biliars i les alcohòliques a l'ingrés.

Taula 82. C4 a la segona setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	77	23,0	5,0	62,0
Alcohòliques	39	29,3	9,4	69,0

$p=0,0348$

Gràfic 48. C4 a la segona setmana i en relació a l'etiologia.



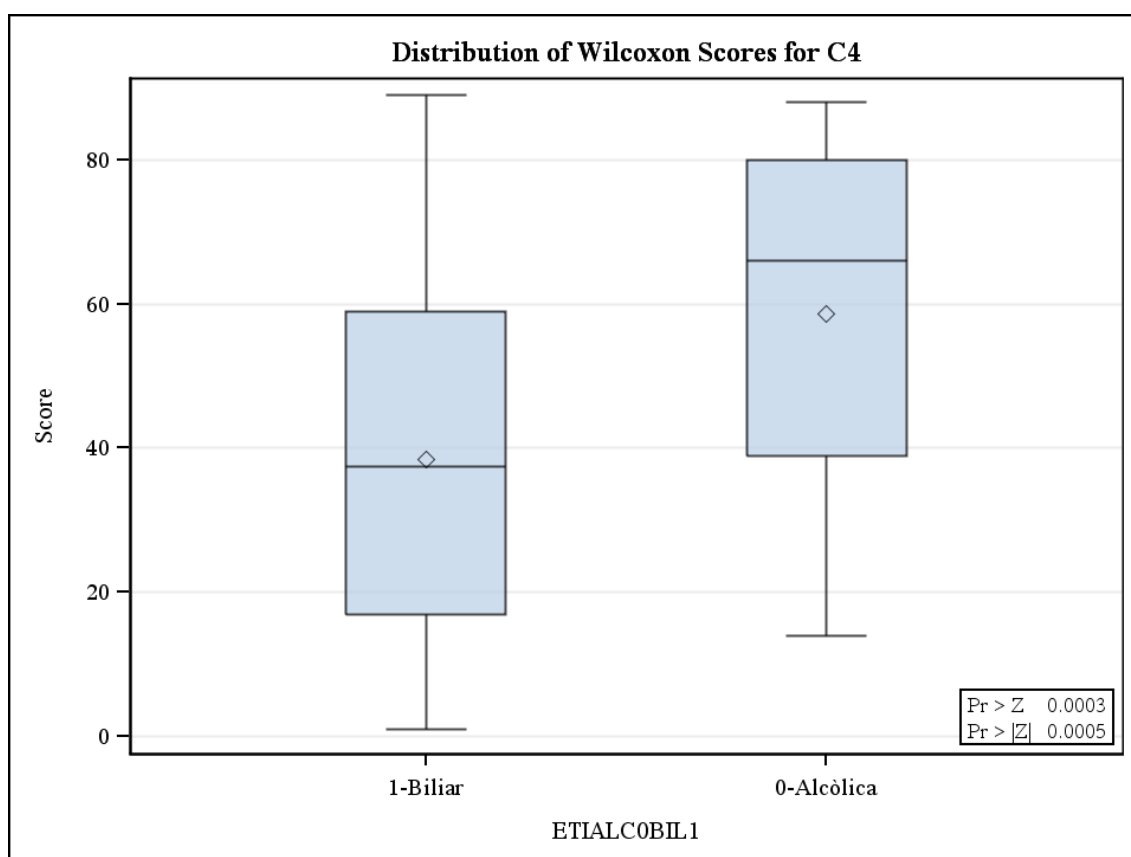
En les PA biliars el C4 és significativament més baix a la segona setmana que en les PA alcohòliques.

Taula 83. C4 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	60	23,9	5,5	104,0
Alcohòliques	29	34,0	14,4	72,0

$p=0,0005$

Gràfic 49. C4 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia.



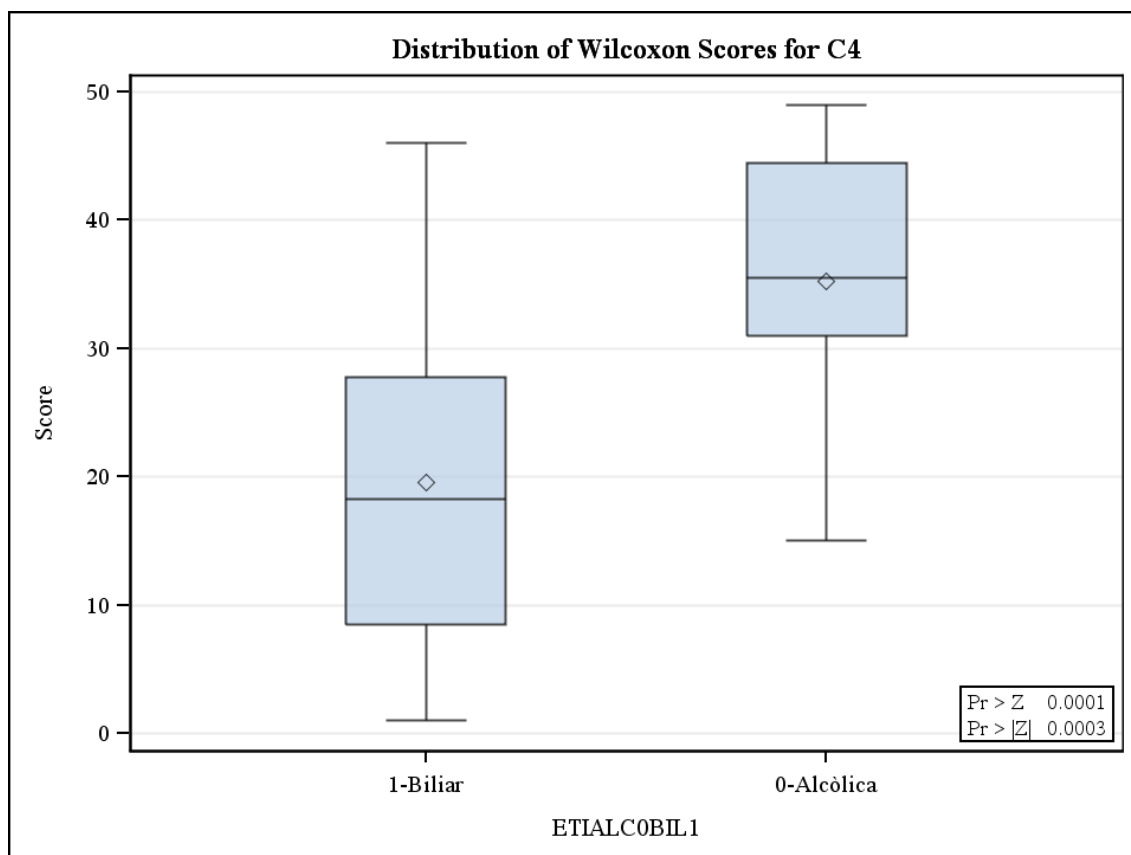
A la tercera setmana el C4 és significativament més baix en les PA biliars que en les alcohòliques.

Taula 84. C4 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.

	N	Mitjana	Mínim	Màxim
Biliars	32	22,0	6,1	49,0
Alcohòliques	17	38,5	18,0	73,0

$p=0,0003$

Gràfic 50. C4 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia.



El C4 és significativament més baix en les PA biliars que en les PA alcohòliques a la quarta setmana.

Observem que el C4 en les biliars respecte al C4 en les alcohòliques sí que hi ha diferències estadísticament significatives a l'ingrés i en l'evolució, essent sempre més baix en les PA biliars ja que tradueix una fase sèptica més freqüent en aquest grup de treball. El C4 en les PA alcohòliques es recupera més i més aviat que en les biliars, per tant les PA alcohòliques tenen menys fenòmens sèptics que les biliars en l'evolució.

DISCUSSIÓ

Hem presentat un recull de 324 casos que han ingressat a la UCI amb el diagnòstic de PAG en un període de 23 anys. Inicialment es van recollir 578 PA de les quals es descarten inicialment les PA per etiologia traumàtica, les associades a SIDA, les que han sigut traslladades a un altre hospital i les que ingressen a la UCI després de més de quatre dies de l'inici dels símptomes. De les 369 que queden, en descartem 36 més; d'entre ells 6 van ser operats per abdomen agut arribant-se al diagnòstic de PA durant l'acte quirúrgic, 3 van morir per patologia associada, 3 van ser alta abans de completar el protocol i 24 tenien un TAC inicial menor de grau D de Balthazar. De les 333 restants, 9 també es descarten perquè hi ha una actuació quirúrgica d'entrada de la PA per colangitis associada: 5 s'operen i 4 es realitza CREP urgent. Al final són 324 casos amb els següents criteris d'inclusió: evolució clínica de la pancreatitis menor de 72 hores, diagnòstic clínic i analític de PA segons criteris d'Atlanta²⁶ de 1996, TAC abdominal dinàmica abans de les 72 hores d'ingrés amb grau D o E amb o sense necrosi, PCR > 150 mg/dL, APACHE II \geq 8, Ranson \geq 3 o Imrie \geq 3 i PA biliar diagnosticada per ecografia o PA alcohòlica en el contexte d'ingesta enòlica de més de 40 gr al dia.

L'etiologia més freqüent de les PAG en el nostre medi és la litiàsica^{19,20}, amb una probabilitat de presentar-la del 51,2%. El 26,5% de les PAG són alcohòliques. Un 7,1% són de causa idiopàtica (moltes vegades les idiopàtiques són de causa biliar com podria observar-se si es fés un estudi acurat de la bilis); en una sèrie correctament estudiada un 10% de PA idiopàtiques és el valor acceptat a la literatura actual. Un 11,1% de les PA són d'etiologia bilioalcohòlica, per tant sense aclarir-se la causa primera del brot de PA però molt probablement el factor causant pugui ser una colelitiasi-fang biliar associat a un abús d'alcohol.

PAG amb mortalitat precoç

Menció apart mereix el capítol de les PAG amb mortalitat precoç (primera setmana)^{54,55}. De les PAG, aquelles que ingressen a la UCI, un 8,33% poden tenir molt mal pronòstic a molt curt termini i mortalitat precoç. De les PA amb mortalitat precoç en distingim dos tipus amb una forma de presentació molt diferent: són les PA fulminants i les emfisematoses.

Un 30% de les PAG es moren abans de les 48h del diagnòstic amb una PA **fulminant**, un quadre molt greu consistent en un fracàs multiorgànic que no respon al tractament intensiu, amb una necrosi pancreàtica que inclús pot associar isquèmia intestinal i que tot plegat és refractari al tractament, no podent identificar un moment òptim per realitzar una intervenció quirúrgica i sense saber si aquesta els pogués beneficiar. Són pacients que la malaltia sempre cursa per davant de la nostra observació clínica i tots els pacients moren irremediament durant la primera setmana i sobretot les primeres 48h^{54,55}. En aquests pacients no s'ha pogut demostrar en cap moment la presència de gèrmens causants del pronòstic fatal d'aquestes pancreatitis, fet molt lligat a que els pacients es moren de mitja al segon dia d'ingrés i els resultats de les exploracions estan pendents en el moment de l'èxitus del pacient. El concepte de pancreatitis fulminant no està acceptada amb els criteris d'Atlanta però des del 2004 amb l'article de Johnson et al publicat a *Pancreas*⁵⁵ es comença a parlar de "fracàs multiorgànic persistent durant la primera setmana com a predictor fatal de la pancreatitis aguda". En aquest article queda constància d'una mortalitat del 35% dels pacients amb fracàs multiorgànic persistent durant la primera setmana i que la presència de complicacions associades també va en relació al FMO. Se suggereix que la presència de necrosi extensa durant la primera setmana pot ser també un factor predictor de persistent fracàs multiorgànic que associa una pobra oxigenació i redueix la perfusió als teixits i per tant es podria dir que la progressió del FMO pot ser un factor predictor de severitat de la pancreatitis.

Evidència experimental suggereix que una pertorbació de la microcirculació pot contribuir al desenvolupament de la necrosi pancreàtica i que un tractament intensiu de ressucitació inicial pot millorar el pronòstic de la pancreatitis. Però hi ha un grup de pacients amb una mortalitat irreversible que moren durant la primera setmana sense que de moment s'hagi pogut trobar un mecanisme per interrompre l'espiral de decaiguda que accelera el fracàs multiorgànic. A aquest grup de pacients, Johnson l'anomena pacients amb fracàs multiorgànic persistent⁵⁵, nosaltres els anomenem pacients amb pancreatitis fulminant.

El grup de Nova Delhi de Sharma, amb l'article que publiquen a l'*American Journal of Gastroenterology* al 2007⁵⁴ expressen una nova classificació de pacients amb PAG associada a elevada mortalitat: PA fulminants (es moren en menys de 72 hores) i subfulminants (es moren entre el 4rt i el 7è dia). En aquest grup descriuen una mortalitat de les PA fulminants i subfulminants de fins al 40% (en altres series referides a l'article, la mortalitat és major del 50%) i els factors associats a aquesta mortalitat són el fracàs multiorgànic i la infecció de la necrosi pancreàtica. Però no s'han trobat criteris ni factors de risc per poder pronosticar quins malalts tindran un curs evolutiu ràpid i tòrpida amb fracàs multiorgànic persistent i mortalitat precoç. I tampoc s'ha pogut actuar sobre aquestes morts malgrat els avenços mèdics. Això tradueix que hi ha una falta de coneixement en la comprensió del mecanisme del fracàs multiorgànic que provoca la mort precoç.

Segons els criteris d'Atlanta de 1992, hi ha dos tipus de PA, les lleus i les greus. Però la pràctica clínica habitual no és tant senzilla: d'entre les PA greus, hi ha aquelles amb un fracàs multiorgànic persistent que no respon al tractament mèdic, aquelles PA greus amb fracàs multiorgànic transitori i aquelles PA greus sense fracàs multiorgànic amb baixa mortalitat però amb elevades morbiditats (que potser es podrien anomenar PA moderades)⁷⁹. Al 2001 Isenmann⁹⁵ va introduir un subgrup de pacients que anomenava amb PA precoç severa que es caracteritzava pel desenvolupament de fracàs multiorgànic, coagulopatia, síndrome de resposta inflamatòria sistèmica o

sepsis en les primeres 72 hores de l'inici dels símptomes⁷⁰. Com ja s'ha descrit, Sharma definia aquests pacients com a PA fulminant i els que continuaven desenvolupant fracàs multiorgànic entre el quart i el setè dia els anomenava PA subfulminants^{54,70}. Swaroop al 2009⁷⁹ i Petrov al 2010⁹⁵ apuntaven la possibilitat d'un subgrup de pancreatitis moderada-severa associada a complicacions locals⁷⁹ però sense fracàs multiorgànic persistent.

Ja fa anys que es demana una revisió de la classificació d'Atlanta^{80,82} i Talukar proposa la següent classificació de les PA al 2011 a l'Am J Gastroenterol⁷⁰:

- A. Mild acute pancreatitis: acute pancreatitis without persistent organ failure and local complications.
- B. Moderately severe acute pancreatitis: acute pancreatitis without persistent organ failure but with (peri) pancreatic complications.
- C. Severe acute pancreatitis:
 - a. Early severe acute pancreatitis.
 - i. Fulminant: persistent organ failure within first 72 h of onset.
 - ii. Subfulminant: persistent organ failure from 4 to 7 days of onset.
 - b. Late severe acute pancreatitis: persistent organ failure or infectious (peri) pancreatic complications after 7 days of onset.
- D. Critical acute pancreatitis: both persistent organ failure and infectious (peri) pancreatic complications.

Nosaltres fa anys que utilitzem la nomenclatura de PA fulminants, no així la de subfulminants, ja que englobem dins el primer nom a totes les PA que es moren durant la primera setmana (encara que la majoria sí que és cert que ho fan en les primeres 72h). La mortalitat precoç de la nostra sèrie és del 37% i amb la sensació que no podem fer cap actuació mèdica o quirúrgica que pugui canviar el curs dels pacients. La nostra mortalitat és comparable a la d'altres

sèries, on es descriu una mortalitat precoç del 40-80%, sobretot durant la primera setmana entre 42-54%⁵⁴. Johnson aporta una mortalitat precoç del 60% si s'associa a fracàs multiorgànic⁵⁵.

En les PA fulminants trobem diferències estadísticament significatives entre les etiologies: un 66,67% de les PA fulminants són d'etiologia biliar, un 5,56% són alcohòliques i un 22% són idiopàtiques. Les idiopàtiques s'anomenen així perquè no hi ha hagut temps, per la rapidesa del quadre clínic, per arribar a un diagnòstic etiològic. Però no ens cansem de repetir que moltes PA idiopàtiques si poguéssim estudiar-les correctament, probablement serien bilials, si més no, tenen cristalls de colesterol. D'aquí n'extreiem que si una PAG és d'etiologia biliar té una probabilitat del 29,3% de mortalitat precoç per PA fulminant mentre que si l'etiologia és alcohòlica la probabilitat de mort és baixíssima (1,16%).

Un 2,78% les PA es presenten inicialment amb un abscess pancreàtic, gas peripancreàtic amb retropneumoperitoni i/o pneumoperitoni⁵⁰ pel que requereixen cirurgia precoç i tenen una elevada mortalitat. Alguns d'ells, a diferència dels pacients amb PA fulminant, sobreviuen. Són les PA **emfisematoses**. Aquest grup té una indicació quirúrgica indiscutible ja que es tracta d'un abscess microbià en el qual podem actuar i podem millorar el curs de la PA. Alguns dels pacients sobreviuen tot i que classifiquem les PA emfisematoses dintre del grup de PA amb mortalitat precoç perquè moltes d'elles també es moren durant la primera setmana.

En relació a les PA emfisematoses, també trobem diferències estadísticament significatives entre les etiologies: la majoria de les PAG emfisematoses són d'etiologia biliar (77,78%), no n'hi ha cap d'alcohòlica i un 11,1% són bilio-alcohòliques i un altre 11,1% idiopàtiques. Les PA bilio-alcohòliques són en pacients amb colelitiasi o fang biliar que han fet un abús d'alcohol i no podem arribar a saber quina ha estat la causa desencadenant de la PA. El que sí sabem és que el pacient té un problema biliar. El fet que no hi hagi cap PA emfisematosa alcohòlica en tota la nostra sèrie ens fa pensar que potser les PAG alcohòliques tenen una menor mortalitat i menor infecció precoç que

les biliars, per tant, tenen un millor pronòstic inicialment. En canvi, les PAG biliars evolucionen precoçment de forma més severa, amb major mortalitat i infecció.

Si una PAG és d'origen biliar la probabilitat de presentar-se en forma de pancreatitis emfisematosa és del 4,21%, amb una probabilitat de mort en aquest cas del 57,1%, mentre que en la nostra sèrie no hi ha cap PAG alcohòlica emfisematosa.

Independentment de si la PA és fulminant o emfisematosa, la probabilitat de presentació d'una PA biliar en forma fulminant o emfisematosa no és despreciable (8,33%) i tenint en compte l'elevada mortalitat (del 37% a la primera setmana) en aquests grups de pacients és important tenir-los en compte i intentar prevenir-los (encara que moltes vegades el tractament conservador no és efectiu i el tractament quirúrgic tampoc, inclús estant ingressades precoçment a la UCI i amb tractament intensiu). En aquests pacients, en els que probablement s'associa una colangitis aguda (sobretot en els casos de PA biliars i en molts casos amb infecció per *Clostridium* que ocasiona una PA gangrenosa amb isquèmia local i intestinal) que va infectant la necrosi pancreàtica provocant un cercle viciós difícil de trencar, provocant fracàs multiorgànic, sepsis i mort, pot ser justificada l'administració d'antibioteràpia des de l'ingrés (Imipenem®) per millorar l'ambient local pancreàtic i el pronòstic de la malaltia.

Tot i que les classifiquem dintre del grup de mortalitat precoç, és important diferenciar les PA fulminants de les emfisematoses ja que en aquestes últimes sempre està indicada la IQ i hi ha una discreta supervivència mentre que les fulminants van sempre més endavant que el nostre tractament i es moren totes. En la mateixa línia ens plantejem la qüestió de quin és el moment oportú per poder oferir un tractament quirúrgic a aquest tipus de pacient, ja sigui una descompressió mitjançant una laparostomia per millorar la PIA i el síndrome compartimental⁷⁷ i així afavorir una neteja quirúrgica posterior, ja sigui per desbridat l'abscess.... tenint en compte que es tracta d'un pacient amb fracàs multiorgànic refractari, al qual no es troba mai el moment de treure'l de

la UCI per risc d'empitjorar la situació hemodinàmica, seria beneficiós portar-los a quiròfan? Caldria un rentat de la cel·la pancreàtica? Necrosectomia ja en un moment tant inicial? Desbridat d'un abscess? Partim de la base que si els pacients amb PA fulminants es moren tots, cal fer mesures quirúrgiques heroïques? Està demostrat que una laparostomia amb bossa de Bogotà o amb teràpia VAC millora la disfunció orgànica ocasionada per l'augment de la pressió intraabdominal per la inflamació local i l'ili paralític associat. Està escrit que una laparostomia precoç s'associa a una disminució de la mortalitat en pacients amb PAG⁷⁷ amb una milloria immediata de la PIA però els efectes d'una laparostomia no són gens desprezables ja que es pot associar a fístules intestinals complexes i augmentar les complicacions infeccioses locals. El moment ideal per tractar un síndrome compartimental abdominal i fer una cirurgia descompressiva és quan el pacient està a risc del fracàs renal. Si amb la laparostomia no s'aconsegueix una millora de la funció renal almenys evitem deteriorar-la encara més⁷⁷. En relació al desbridament d'abscessos pancreàtics, la indicació quirúrgica és indiscutible⁸ i en quan a una necrosectomia precoç les opinions dels experts són que s'ha d'intentar endarrerir el màxim possible la intervenció si el pacient ho tolera i no presenta signes de resposta inflamatòria sistèmica i mala evolució clínica. És àmpliament conegut que operar després de la quarta setmana, la necrosi està molt més establerta i delimitada, el pacient està en millors condicions locals i sistèmiques i la cirurgia pot no tenir tantes complicacions (fístules, hemorràgies...) ^{85,86,87}.

La literatura en relació a la mortalitat precoç de les PA descriu una mortalitat en els primers 7 dies del 20 al 30% i fins i tot del 50,9%^{32,54,55}, en la nostra sèrie, la mortalitat precoç és del 37%. També és cert que en alguns articles que estudien la mortalitat precoç i la tardana³², expressen la mortalitat precoç com la que es dona en les dues primeres setmanes d'evolució de la pancreatitis. En altres estudis més recents, apareix la necessitat d'una nova classificació de gravetat de PA^{70,80,82} i en ella apareix una separació clara entre pancreatitis severa precoç, diferenciant entre fulminant (< 72h) i subfulminant (entre 4 i 7

dies), pancreatitis severa tardana (> 7 dies) i pancreatitis crítica. Amb l'establiment d'aquesta nova classificació, les dades que se n'obtidran seran més ajustades en les hores d'evolució de la pancreatitis i es podran analitzar i comparar entre elles.

En el nostre estudi, la mortalitat precoç es defineix com la mortalitat durant la primera setmana d'ingrés, cosa que podria influir en els resultats. Per això seria interessant de cara a plantejar estudis i línies de treball analitzar si hi hagués algun factor pronòstic que ens indiqués una PA fulminant i quin és el moment idoni de la cirurgia, a fi de poder augmentar la supervivència.

I fins aquí demostrem que és tant important el diagnòstic de la PA com el diagnòstic de la seva etiologia ja que l'etiologia biliar és un factor de risc de gravetat i de mortalitat en les PA molt greus⁴⁷.

PAG, factors epidemiològics.

Una vegada feta menció de les PA fulminants i enfisematoses, el treball es basa en les PAG ingressades a la UCI amb tractament conservador. Els criteris per poder entrar a l'estudi han quedat definits prèviament i el tractament conservador consta d'ingrés a UCI amb tractament intensiu amb fluïdoteràpia, antibioteràpia si el pacient presenta SIRS, sonda nasojunal amb nutrició enteral o parenteral total o en combinació, amb la necessitat d'un radiòleg pel diagnòstic precoç de complicacions...

Es realitza un estudi descriptiu univariat de les dades epidemiològiques de sexe i edat; un anàlisi descriptiu univariat dels factors pronòstics, de la infecció i de la mortalitat i un anàlisi descriptiu de les PA segons de l'índex de TAC i ho valorem en relació a l'etiologia biliar i alcohòlica.

L'Hospital Germans Trias i Pujol té un protocol establert que menciona que totes les PA ingressades han de tenir una TAC abdominal d'entrada (en les primeres 72 hores de l'ingrés) un cop la pancreatitis està diagnosticada per

manifestacions clíniques i analítiques segons els criteris d'Atlanta. Es parteix de la hipòtesi, que ja s'ha comentat prèviament, que una PA lleu (en criteris radiològics, no clínics) mai passarà a ser una PA greu i que menys d'un 5% dels diagnòstics radiològics inicials desenvolupen tardanament en una necrosi i això només passa en TACs grau D i E^{16,18,36}. Donat que la majoria de les PA tenen un TAC inicial^{61,62,63} i que amb un anàlisi molt preliminar dels resultats trobàvem dades interessants a mostrar, vam decidir fer de l'índex de TAC^{73,74} un valor pronòstic de referència. L'hem analitzat en relació a la resta de factors pronòstics que en la majoria de pacients també teníem recollits.

L'anàlisi descriptiu univariant de l'edat i el sexe mostra que la mitjana d'edat de presentació de les PAG és de 50 anys, però les PAG d'origen biliar es presenten a l'edat de 60 anys de mitjana i les d'origen enòlic a l'edat de 40 anys. L'edat de presentació de les PA biliars és major que en les PA alcohòliques; a major edat, el pacient acostuma a presentar més comorbiditats (d'entre elles l'obesitat, cada cop més prevalent i que la seva presència sembla tenir un risc augmentat de gravetat^{43,44}), situació que ajudaria a justificar el curs més tòrpida en el cas de les PA biliars⁴¹. Aquestes dades són estadísticament significatives.

La probabilitat de presentar una PAG és més freqüent en homes (57,7%) en front d'un 42,2% en dones. Les PAG biliars es presenten més freqüentment en dones (61,9%) i les alcohòliques, en homes (91,8%), amb significació estadística. Per tant, podem assegurar que el **sexe**, així com l'edat²⁰, són un aspecte epidemiològic clau en l'etiologia de les PA, encara que l'anàlisi estadístic mostri dades contradictòries.

Crida l'atenció el baix número de dones amb PA alcohòliques cosa que podria posar de manifest un hàbit social a favor dels homes. Segons un estudi realitzat a Oxford, publicat al 2007, per O'Farrell¹¹, sembla haver-hi un augment de les PA d'origen enòlic, sobretot en joves, que està en relació a l'augment del consum d'alcohol per càpita, resultats semblants es mostren en un estudi publicat a Pancreas al 2002: "Acute pancreatitis in five European countries:

etiology and mortality”⁹² on s’expressa que el nord d’Europa i sobretot Hongria l’etiologia més prevalent era l’alcohòlica i això anava en relació probablement a un augment de l’hàbit social de beure en aquest país i al fet que les begudes que allà es prenen tenen un alt contingut en alcohol que pot ser més tòxic pel pàncrees. Paral·lelament en un estudi de Goldacre publicat al BMJ al 2004 es posa de manifest que al sud d’Anglaterra la PA és més freqüent en joves i a favor de la PA alcohòlica⁵⁶. L’etiologia alcohòlica també és més freqüent a EEUU.

Curiosament són més les dones afectes per PA biliars^{20,30,31,51}. L’etiologia biliar és més comú al sud d’Europa i centre-sudamèrica ^{24,92}. El sexe femení pot arribar a tenir alguna relació el sexe femení amb la probabilitat de desenvolupar PA litiàsica encara que es desconeix fins al moment. Potser una línia de treball seria fer estudis prospectius en relació a factors genètics cromosòmics sexuals.

Factors pronòstics o criteris de gravetat de PAG.

Tenint en compte l’elevada mortalitat i índex de complicacions en les PAG, si poguessim identificar aquells pacients amb risc de mala evolució i mortalitat precoç seria un pas important per millorar els resultats actuals ^{20,48,67}. Una correcta selecció de pacients té una importància clínica a tenir en compte i ens ajudaria a optimitzar recursos i dedicar-los als malalts seleccionats.

Els factors més relacionats amb la mortalitat de la PAG és la infecció de la necrosi i el fracàs multiorgànic^{64,112}.

En el nostre estudi hem fet un anàlisi estadístic univariat dels factors pronòstics o criteris de gravetat en les PAG amb la recollida dels valors inicials de Ranson, Imrie, índex de TAC (IT), APACHE II, PCR, C3 i C4^{15,47,48,57}. Tots aquests valors els hem recollit a l’ingrés per PAG i després també en l’evolució per analitzar si hi ha diferències entre els factors pronòstics i l’etiologia.

Els **criteris de Ranson**⁹⁴ són específics de les PA i està demostrat que l’augment del número de criteris és directament proporcional a l’estada a UCI i

a la mortalitat. Recollim valors a l'inici i a les 48h definint-se que amb un Ranson <3 el pronòstic de la PA és bo però quan és ≥ 3 la mortalitat augmenta.

Està descrit, amb variacions, que amb menys de 3 criteris la mortalitat és de l'1%, amb un Ranson 3-4 la mortalitat és del 16%, amb un Ranson 5-6 la mortalitat és del 40% i és del 100% amb un Ranson 7-8. Nosaltres hem simplificat la classificació amb Ranson <3 , 3-4 i >4 ja que la mortalitat del 40% ja implica gravetat per si sola. Un inconvenient del Ranson per ser un bon predictor de mortalitat precoç és que no pot ser un bon factor predictor inicial perquè per ser complet cal l'anàlisi a les 48h, fet que també han posat de manifest altres autors¹⁰¹.

Troblem que el valor de Ranson és més alt en les PA biliars que en les alcohòliques: un 50% de les PA biliars tenen un Ranson > 4 . Paral·lelament, un valor de Ranson < 4 és més freqüent en les PA alcohòliques (80% són amb Ranson < 4).

Els càlculs estadístics mostren significació a favor de la hipòtesi que havíem plantejat: el Ranson és un traductor de severitat inicial (el Ranson implica reacció inflamatòria) i per tant la suposició de que les PA biliars tenen un curs més greu que les PA alcohòliques, en relació al Ranson, es confirma.

Com ja hem dit, les PAG amb Ranson > 4 tenen un alt percentatge de mortalitat i de complicacions: a mesura que augmenta el valor de Ranson la probabilitat de presentar durant l'evolució un abscess pancreàtic també augmenta, sobretot amb Ranson > 4 i és més probable en les PA biliars. La probabilitat de desenvolupar fracàs multiorgànic també augmenta a mesura que augmenta el valor del Ranson però contràriament al dit fins ara, les PA alcohòliques pateixen amb més freqüència d'un FMO, potser com a resultat d'una immunitat reduïda en els pacients amb ingesta enòlica franca. La mortalitat empitjora a mesura que augmenta el valor del Ranson essent sempre més elevada en les PA biliars.

Així, veiem que les PAG es compliquen més i tenen una mortalitat major a mesura que augmenta el Ranson i si la seva etiologia és biliar. Destaca la major probabilitat de FMO en les PA alcohòliques. Suposadament, les PA

biliars s'infecten més per la colangitis associada pel que està justificada la introducció precoç dels antibiòtics. Observem que el Ranson continua servint com a factor pronòstic però potser és més fiable en les PA biliars, ja que tradueix fidelment la reacció inflamatòria. Apareix el fet paradoxal de la major probabilitat de FMO en les PA alcohòliques⁹², fet que en les àrees amb major prevalença de PA alcohòliques (nord d'Europa i EEUU)^{93,99} ja es posa de manifest.

Potser si seguíssim estrictament el valor de Ranson, les PA alcohòliques amb Ranson < 3 potser no caldria que ingressin a la UCI ja que no s'ha demostrat que tinguin tanta gravetat.

En relació als valors d'**Imrie**¹¹⁵, també recollits a l'inici, veiem que tenim més número de PA biliars amb Imrie ≥ 3 mentre que les alcohòliques majoritàriament tenen un Imrie < 3, amb resultats estadísticament significatius. Per tant, mantenim la hipòtesi que les PA biliars tenen paràmetres inflamatoris inicials més elevats que les PA alcohòliques. Com s'ha explicat en la introducció del treball nosaltres hem recollit el Ranson i l'Imrie a tots els pacients tant amb PA alcohòliques com biliars, i per ser uniformes en la recollida de dades s'ha utilitzat el Ranson per a les PA alcohòliques.

L'**APACHE II** segueix la mateixa línia que el Ranson i l'Imrie mostrant un valor inicial d'APACHE II més alt en les PA biliars que en les PA alcohòliques i augmenta a mesura que augmenta la gravetat de la PAG o amb l'existència de FMO. L'APACHE és una escala molt utilitzada per monitoritzar el FMO del pacient en una unitat de crítics, però no és específica de les PA. Valora l'edat, les comorbilitats del pacient i l'afectació de la malaltia en el moment de la valoració. Tot i així, múltiples estudis manifesten que és el millor criteri predictor de gravetat d'una PAG^{64,67}. Altres estudis mostren que l'APACHE II encara és més predictor de necrosi pancreàtica, mal pronòstic i mortalitat si apareix un deteriorament del seu valor inicial a les 48h¹⁰⁶. En la mateixa línia, s'ha analitzat si l'IMC associat a l'APACHE II pot tenir valor

pronòstic, sota la idea que l'obesitat és un factor de risc de gravetat, d'infecció de la necrosi i de mortalitat¹⁰⁰. S'ha demostrat que l'obesitat, l'edat i l'APACHE II analitzats a l'ingrés són capaços de predir mal pronòstic (APACHE-O). En totes les guies clíniques, s'anomena l'APACHE com a factor pronòstic amb nivells de recomanació A^{28,101}, en algunes comença a apuntar que és més indicador de FMO que l'índex de TAC¹¹².

Les diferències entre les etiologies són estadísticament significatives a favor de valors més elevats en els pacients amb PA biliars, per tant l'APACHE també sembla manifestar una major gravetat en les PA biliars.

La PCR, amb el límit de tall a 150 mg/l, també es recull a l'inici dels símptomes (i també durant l'evolució, després ho veurem) i és un índex de gravetat i d'inflamació. La PCR presa com a paràmetre pronòstic inicial no té diferències estadísticament significatives entre les etiologies.

A molts centres prenen el valor de la PCR com a pronòstic i la nostra troballa ens suposa un problema. Però hi pot haver una explicació raonable: la PCR té el seu valor màxim a les PA a les 48h de l'inici dels símptomes, per tant està clar que presa com a valor a l'inici, potser no és tant fiable com a factor pronòstic de gravetat^{15,64,108}. Una altra possibilitat és que la PCR tradueixi més una inflamació però no un SIRS.

Afegir però, que la PCR inicial sempre es troba per sobre dels valors normals tant en els casos de PA biliars com alcohòliques, per tant, encara que sense unes diferències significatives, ja es decanta per indicar gravetat.

El C3 i C4 són marcadors que s'intenta estudiar si poden tenir valor pronòstic de les PA però els resultats són encara poc fiables. No a tots els pacients s'ha recollit, fet que ocasiona una "n" poc significativa. El C3 és un paràmetre inflamatori, per tant a l'inici dels símptomes d'una PA hauria de decaure i un cop la PA ja es resol, recuperar els valors habituals. Paral·lelament, en les PA greus, el C3 s'hauria de mantenir persistentment baix. L'anàlisi estadístic mostra que en les PA biliars el C3 està més baix que en les

alcohòliques, amb unes diferències estadísticament significatives, pel que concloim que pot ser un marcador pronòstic de gravetat inicial si assumim que les PA biliars tenen un curs més sever. El C4 tradueix una fase més sèptica de la PA, i per tant, a l'inici de la PA (si aquesta no és fulminant o enfisematosa d'entrada) té uns valors normals, els valors baixarien en cas d'una PA complicada, en una infecció de la necrosi, fracàs multiorgànic... Els resultats mostren que no hi ha diferències estadísticament significatives entre etiologies però no és d'estranyar, el C4 disminueix amb l'evolució i amb les complicacions, no a l'inici com nosaltres l'hem recollit. Per tant, el C4 pres a l'inici dels símptomes no té valor pronòstic però sí pot ser necessari tenir el valor de referència inicial per comparar-lo en cas de complicacions.

En resum, ja des de l'ingrés, els criteris clínics i analítics (Ranson, Imrie, APACHE II i C3) apunten a un pitjor pronòstic d'aquelles pancreatitis que se saben o se sospiten que són d'origen biliar (amb més fracàs multiorgànic), pel que creiem que és un factor pronòstic important conèixer l'etiologia de la PA^{20,47}. Hi ha estudis, però que no apunten cap a les mateixes conclusions i manifesten que no hi ha diferències estadísticament significatives entre la mortalitat de les PA biliars i les alcohòliques^{10,92,107}. En altres estudis, la mortalitat és major en PA alcohòliques^{11,93} i hi ha estudis que conclouen que les PA biliars tenen més número de complicacions i de mortalitat que les alcohòliques⁹⁴.

Infecció en les PAG.

La infecció de la necrosi és, conjuntament amb el fracàs multiorgànic, el factor pronòstic més important que marcarà la gravetat i la probabilitat de mortalitat en els pacients amb PAG^{101,115}. Les infeccions poden ser de la necrosi pancreàtica (infeccions locals) o infeccions sistèmiques (per exemple una pneumònia) que poden desenvolupar fracàs multiorgànic⁵⁵.

La infecció de la necrosi pot aparèixer a partir de la primera setmana d'ingrés i la diferenciem entre necrosi infectada i abscess pancreàtic, les definicions dels quals es troben a la introducció del treball. L'abscess sol trobar-se a partir de la quarta setmana i és una conseqüència de la liqüefacció de la necrosi pancreàtica¹⁰¹. La infecció de la necrosi ha de poder demostrar-se per punció aspiració amb agulla fina guiada per TAC o ecografia⁹⁸. Els treballs clàssics de Beger ja semblava demostrar que la infecció pancreàtica apareixia tardanament⁶⁰.

El nostre anàlisi estadístic univariat de la infecció en les PAG ens mostra que hi ha diferències estadísticament significatives en la probabilitat d'infecció de les PAG en funció de la seva etiologia, de manera que la probabilitat d'infecció en les PAG biliars és major que en les PAG alcohòliques i concloem que les PA biliars s'infecten més. Amb un anàlisi més específic, les PA biliars tenen més probabilitat de desenvolupar necrosi infectada i abscessos pancreàtics que les PA alcohòliques, amb una *p* significativa de 0,0122.

Amb aquesta afirmació tornem a apuntar que l'administració d'antibioteràpia preventiva des de l'inici del quadre, en PAG biliars sobretot, podria estar justificada sabent d'antuvi, l'alta probabilitat d'infecció que presenten, i per tant, amb la sospita d'infecció caldria iniciar antibiòtics d'entrada⁹⁸. Aquesta infecció més demostrada en les biliars està en relació a una colangitis associada. Aquesta colangitis quan es troba en el contexte d'una PAG amb signes de SIRS i s'identifica un càlcul enclavat a la papil·la de Vater està indicada una CREP per extracció del mateix; són pocs casos però cal mencionar-los per especificar la indicació que té la CREP^{9,35}.

Però l'afirmació de que les PA biliars són més severes que les PA alcohòliques no està demostrada a la literatura mundial. De fet, es diu que les etiologies més comuns de la PA (biliar i alcohòlica) tenen evolucions diferents però els resultats dels treballs són contradictoris. Alguns assenyalen que l'etiologia influeix en el pronòstic¹⁰⁷, altres no troben diferències (el primer estudi europeu que analitza amb gran número de pacients la relació entre

etiologia i mortalitat és el del grup d'Ulm publicat a *Pancreas* al 2002⁹², però acaba conclouent que no hi ha relació entre les etiologies en relació a la mortalitat) i altres indiquen que l'etiologia és un factor de risc de gravetat⁹⁴, dintre dels que expressen que l'etiologia és un factor que influeix en el curs de les PA hi ha diversos estudis que manifesten que la PA alcohòlica és menys severa que la biliar i que aquestes últimes tenen més número de complicacions i de morts. L'estudi de l'etiologia i la probabilitat de predir el curs de la pancreatitis ha estat estudiat i publicat per des del 1974 per Imrie i Ranson, Frey al 1981 i McMahon al 1984 entre altres⁹⁴.

En el nostre país i en la literatura revisada, no hi ha cap estudi que manifesti que les PA biliars tenen més mal pronòstic que les alcohòliques, encara que sí que hi ha estudis que expressen que l'etiologia pot ser un factor de severitat⁴⁷, pel que els nostres resultats fruit de l'observació diària i l'estudi de les dades objectives aporta una nova visió en aquest grup de pacients. En altres països, com Amèrica del Sud, Irlanda, Anglaterra, demostren que és més freqüent i més greu la PA alcohòlica^{10, 11, 20}.

Mortalitat en les PAG.

La mortalitat global de la nostra sèrie (PA en tractament conservador) és del 12,5% (29/232), però desglossant-la per etiologia i grups de treball trobem que la mortalitat tardana de les PA biliars és del 17,01% mentre que la mortalitat tardana de les PA alcohòliques és del 4,71%.

L'anàlisi estadístic univariat amb la χ^2 mostra diferències estadísticament significatives entre la mortalitat en les PA biliars i les alcohòliques. Per tant, podem afirmar que les PAG biliars en tractament conservador tenen una mortalitat més elevada que les PAG alcohòliques, mostrant així que l'etiologia de la PA és un factor pronòstic de mortalitat.

Mitjançant l'anàlisi de la supervivència i comparant així l'evolució entre les dues etiologies arribem a la conclusió que la supervivència a la UCI de les PAG alcohòliques és major que la supervivència de les PAG biliars, amb una $p=0.0093$.

Continuem demostrant la nostra hipòtesi inicial que les PA biliars tenen més mortalitat i més complicacions que les PA alcohòliques, a favor d'alguns autors com Uhl⁹⁴.

En relació a les causes d'èxitus de les PA, les PA biliars tenen més probabilitat de mort per necrosi infectada que les alcohòliques, mentre que les alcohòliques desenvolupen més abscessos pancreàtics. Per tant, la infecció és la major causa de mortalitat en les PAG.

Continuem insistint en la major mortalitat de les PA biliars i ara en relació a la infecció de la necrosi, pel que continuem justificant administrar antibiòtic en quan el pacient presenta signes de SIRS i leucocitosi per intentar millorar la infecció i la mortalitat de les PA biliars. Amb l'antibiòtic podem millorar la colangitis però també la infecció que prové de l'augment de permeabilitat del budell i que per translocació pot infectar la necrosi.

Observem que les PA alcohòliques que fins ara hem demostrat que tenen menys paràmetres inflamatoris, menys gravetat, menys infecció i menys mortalitat, tenen més probabilitat de formar i morir-se per abscessos pancreàtics. Sembla doncs, que les PA alcohòliques són menys severes d'entrada però tenen més probabilitat de presentar abscessos pancreàtics. Això pot voler dir que les PA alcohòliques es compliquen més tard i en relació als abscessos i que poden requerir més intervencions quirúrgiques, drenatges percutanis i més llarga estada hospitalària i augment de la morbimortalitat. Lankisch al 1996¹⁰⁷ ja definia que les PA alcohòliques tenien més probabilitat de formar pseudoquistes. Probablement les PA alcohòliques en el contexte de pacients amb la immunodepressió que confereix l'alcoholisme crònic tenen

menys reacció inflamatòria i menys mortalitat inicial però amb l'evolució poden manifestar més complicacions: l'hemoconcentració provoca isquèmia progressiva i major desenvolupament de necrosi susceptible d'infectar-se que més tardanament es liqua i forma els pseudoquistes⁹⁹.

A la literatura, autors com Ugeskr¹⁰, Gullo⁹⁴, Jai Dev Wig¹¹² no demostren diferències en quan a la mortalitat entre etiologies. Altres expressen resultats contradictoris igual com passava amb la infecció, Sanchez Lozada al 2003 posava de manifest que hi havia diferències entre etiologies però que podia estar en relació a l'edat i a l'estat nutricional²⁰.

S'ha observat encara que no demostrat estadísticament per "n" baixa, que les PA biliars infectades es moren més per la infecció de la necrosi que per la formació d'un abscess pancreàtic, al contrari que les PA alcohòliques. Potser amb la introducció de l'antibioteràpia des de l'inici podríem arribar a millorar les condicions locals de la infecció, que aquesta no fós tant severa i poguéssim ajudar a formar l'abscess, el tractament i la mortalitat del qual és millor que la necrosi i potser així podríem millorar la supervivència en les PAG.

En relació a aquest últim aspecte, i encara que no era objectiu del nostre estudi, vam revisar la recidiva de les PA i vam observar que les PA alcohòliques són més recidivants que les biliars, amb una $p < .0001$. Això ens fa plantejar si la recidiva podria ser un factor que influenciés l'evolució i la mortalitat de les PA alcohòliques.

No està demostrat enlloc del treball, perquè no era objectiu de l'estudi però és indiscutible que se n'hagi de parlar, la reducció significativa en la incidència d'infecció de la necrosi pancreàtica ni de la incidència de sepsis i mortalitat quan s'administra antibiòtic de forma precoç i amb una duració mínima de 14 dies, mentre persisteixin les complicacions o una PCR > 150¹¹⁶ (continua no recomanant-se a la conferència consens de medicina intensiva de 2005 per no haver-hi dades concludents en les PAG sense necrosi). Però nosaltres seguim utilitzant l'ATB en el pacient amb necrosi pancreàtica si

presenta signes de SIRS perquè tot i que els resultats no són concluent a la literatura sí que hem observat una milloria clínica subjectiva.

Tampoc està demostrat perquè no és l'objectiu, la possibilitat de permetre una alimentació precoç a pacients greus que tenen una reacció catabòlica important i en estat de sepsis a fi de millorar el pronòstic.

Considerem que l'antibiòtic associat a la nutrició enteral ajuda per una banda a controlar la probabilitat d'infecció local (en les biliars per colangitis i per contaminació colònica i en les alcohòliques sobretot per la segona opció) i per l'altra la nutrició també millora la barrera protectora del colon i suposadament deu disminuir la possibilitat de translocació bacteriana. Disminuint la infecció, la necessitat d'una intervenció quirúrgica precoç també disminueix, aconseguim madurar la necrosi, controlar la infecció i endarrerir la cirurgia, que més endavant es pot fer en millors condicions (disminueix l'hemorràgia, la possibilitat de lesions a òrgans intraabdominals, la fístula pancreàtica...) i tècnicament més fàcil pel cirurgià. Això ajuda a millorar la supervivència dels pacients.

Segons la literatura, fins a un 60-80% de les morts tardanes són degudes a les complicacions associades a la infecció de la necrosi. A la 7ena Conferència Consens de la SEMICYUC al 2005 es descriu una mortalitat en relació a la infecció de la necrosi d'un 30 a un 40%; amb una mortalitat de la necrosi estèril de 0-11%. En el nostre estudi la mortalitat és del 64% en les PA biliars amb necrosi infectada i del 25% en les PA alcohòliques amb necrosi infectada. Donat que les nostres dades es troben en el límit baix de la mortalitat mundial, creiem que la nostra actuació és correcta, i animem a replantejar la recomanació de l'ús d'antibiòtics, sobretot en les PA biliars.

Analitzant la mortalitat també ens vam preguntar quina era la supervivència global de les PAG a la UCI entre homes i dones independentment de l'etiologia. Partíem de la hipòtesi que les PAG biliars cursaven amb major infecció de la necrosi i major mortalitat pel podíem esperar

que la supervivència fos major en els homes ja que pateixen més PA alcohòliques. Utilitzant una estimació de Kaplan-Meier el resultat va ser inesperat: no hi havia diferències estadísticament significatives en la supervivència entre homes i dones ingressats a la UCI per PAG. Per tant, concloem que els homes i les dones afectes de PAG i ingressats a la UCI (independentment de l'etiologia) es moren igual. Vol dir això que tenint en compte que les PAG biliars són més freqüents en dones més grans (per tant més possibilitat de comorbilitats) i les PAG alcohòliques en homes més joves, que les PAG alcohòliques que ingressen a UCI són igual de greus que les biliars i per això la mortalitat entre homes i dones és similar? O vol dir que falten més casos per obtenir una "n" més gran i poder trobar diferències?

Índex de TAC en relació als altres factors pronòstics ³⁶.

Des de 1985 que Balthazar va publicar la seva classificació segons graus de TAC per definir les característiques morfològiques de la PA fins a l'actualitat les opinions sobre la predicció de gravetat del TAC han estat diverses^{61,62}.

Fa anys que es parla de l'efecte del TAC inicial en les PAG, ja al 1989 hi ha una tesi doctoral d'Inaraja sota el títol de "Valor pronòstic de la tomografia computeritzada en l'estudi de la gravetat i complicacions sèptiques locals en la pancreatitis aguda"⁴⁹ en la que es posa de manifest que la TAC pot establir l'extensió de la lesió de la PA en relació a la gravetat i que la TAC pot aportar resultats superiors com a criteri clínic multifactorial als factors clàssicament empleats com el Ranson, l'Imrie o l'APACHE.

Múltiples estudis analitzen la probabilitat de predicció de gravetat del TAC en relació a altres factors pronòstics: al 2008 a JOP un grup de l'Índia¹¹² escrivia que l'APACHE era més bon predictor de FMO que l'índex de TAC però que aquest podia ser més bon predictor de necrosi pancreàtica^{112,115}. També demostrava que hi havia un punt de tall a IT de 7 expressant que hi havia diferències estadísticament significatives entre el número d'òrgans afectes de FMO i l'IT < 7 en relació al ≥ 7.

La majoria d'estudis i de guies clíniques exposen fermament que el TAC s'ha de realitzar entre les 48 i 72 hores d'ingrés per assegurar un acurat estadiatge de la possible necrosi pancreàtica^{28,49,58,59,115}. Tots estan d'acord en que l'evidència de necrosi es correlaciona amb la possibilitat de complicacions locals i sistèmiques⁴⁹. I la presència de més del 30% de necrosi està fermament associat a un augment de morbiditat i mortalitat¹¹⁵. La troballa de necrosi pancreàtica és cert que s'associa a un pitjor pronòstic però només la meitat d'aquests pacients desenvoluparan fracàs multiorgànic; per tant, la mortalitat dels pacients amb necrosi pancreàtica és major dels que no en tenen. L'evidència mostra que l'extensió de la necrosi és directament proporcional al FMO i a un pitjor pronòstic¹¹⁵.

Al 2004, Darío Casas amb el seu article "Prognostic value of CT in the early Assessment of patients with acute pancreatitis"¹⁸ va manifestar que el TAC fet inicialment en un 95% dels casos no tenia una progressió posterior de la PAG i que era un bon predictor de severitat i mortalitat en les PAG.

Des d'aquell moment, al nostre hospital es va seguir un protocol estricte de recollida de factors pronòstics entre els quals s'inclouïa el TAC inicial, amb el supòsit que el TAC podia ser utilitzat com el Ranson, l'Imrie, l'APACHE II, la PCR i el C3 i C4. Per poder analitzar resultats, hem relacionat el TAC amb la resta de paràmetres i així poder afirmar si el TAC pot ser un bon factor predictor de severitat i mortalitat.

Articles com el publicat al JOP al 2005 per Gürleyik sota el títol de "Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis" demostren que la TAC és un bon mètode per estadiar la severitat de la pancreatitis i a més és capaç de demostrar l'extensió local de la PA i la presència de complicacions. I manifesten que és un factor pronòstic comparable a l'APACHE II i a la PCR¹⁵. En la mateixa línia, Pezzilli¹⁶ al 2005 també expressava que el TAC inicial podia marcar un camí de futur com a factor pronòstic inicial; Johnson⁶³ escrivia la relació entre la necrosi i les imatges morfològiques, Bollen⁶⁸ al 2011 comparava l'índex de TAC amb un índex de TAC modificat sense trobar sentit a introduir

una nova classificació que no aportava cap benefici en relació a la predicció de gravetat, Leung⁶⁹ manifestava que l'índex de TAC podia ser superior al Ranson i l'APACHE II per predir l'evolució de la PAG, Chatzicostas⁷¹ al 2003 també comparava l'índex de TAC amb l'APACHE II i el III, igual com feia Triantopoulou⁷² al 2007. Vriens⁷³, Ju⁷⁴, Koenraad⁷⁵, Koo⁷⁶ et al publicaven que l'índex de TAC era un bon predictor de severitat i de fracàs multiorgànic.

L'anàlisi descriptiu univariant inicial segons l'índex de TAC mostra unes diferències estadísticament significatives que tradueix que tant en les PA alcohòliques com en les biliars tenim més número de pancreatitis sense necrosi que amb necrosi, per tant, l'IT < 7 és el més freqüent. A destacar que en les biliars, trobem un 61% de IT 3-4 i un 20% de IT 5-6, mentre que en les alcohòliques tenim un 38% amb IT 3-4 i un 42% amb IT 5-6. Només amb aquestes dades podríem dir que l'IT en les PA alcohòliques és més alt que en les PA biliars.

Amb un anàlisi inicial de supervivència de Kaplan-Meier trobem que pels índexs de TAC ≥ 7 no hi ha diferències estadístiques en el risc de mortalitat entre les dues etiologies però sí que hi ha diferència entre PA biliars i alcohòliques quan tenim un IT < 7. Per tant, l'IT de 7 podria ser un punt de tall important ja que sembla un paràmetre pronòstic a partir del qual la probabilitat de mort és significativament més alta sense diferenciar segons etiologia.

Agafant com a criteri la referència a autors com Mortelet⁷⁵ amb la seva opinió que les PA amb més d'un 30% de necrosi (IT ≥ 7) tenen complicacions i mortalitat significativament majors que les PA amb menys del 30% de necrosi (IT < 7) vam decidir fer l'anàlisi de dades entre el grup de pacients amb IT < 7 i IT ≥ 7 .

Hi ha diferències estadísticament significatives de l'edat en relació a l'IT: amb IT < 7 i amb IT ≥ 7 , l'edat és un factor pronòstic en les PA, com també exposava Lankisch al 1996¹⁰⁷. Així, l'edat més avançada és més comú en les PA

biliars i els joves acostumen a partir més PA alcohòliques, fet que ja s'havia descrit amb l'anàlisi descriptiu inicial. La comorbiditat associada a l'edat més avançada en les biliars segurament influeix en aquests resultats.

En relació al **sexe** i a l'IT, amb un $IT < 7$ es demostra que les PA biliars són més freqüents en dones amb diferències estadísticament significatives entre els dos grups d'etiologia però amb $IT \geq 7$ no hi ha diferències entre els grups. Probablement els resultats són contradictoris per falta de "n" en el grup d' $IT \geq 7$).

El **Ranson** amb $IT < 7$ és diferent significativament entre les etiologies però no ho és amb un $IT \geq 7$. Això tradueix que les PA biliars amb $IT < 7$, les menys greus (malgrat totes són greus perquè estan a la UCI), el Ranson té valors més alts que els de les PA alcohòliques, posant de manifest que les biliars cursen amb majors paràmetres inflamatoris i són més greus. Però, en les PA amb $IT \geq 7$ (amb més del 30% de necrosi), ja no hi ha diferències estadísticament significatives entre les etiologies, pel que podem assumir que en les PA més greus potser el Ranson és tant alt en les biliars com en les alcohòliques i podríem apuntar que en aquest grup de malalts, les PA biliars i les alcohòliques es poden comportar igual.

Resultats sobreposats són els dels valors d'**Imrie**, en el grup de les PA amb $IT < 7$, les diferències són estadísticament significatives i per tant l'Imrie és més elevat en les PA biliars que en les alcohòliques i per tant són més greus les biliars. Però amb $IT \geq 7$, l'Imrie és alt igual en els dos grups, per tant, les PA biliars i les alcohòliques clínicament es comporten igual quan l' $IT \geq 7$.

En relació a l'**APACHE II** els resultats són exactament superposables al Ranson i l'Imrie: les PA biliars i alcohòliques amb $IT < 7$ tenen uns valors d'APACHE amb diferències estadísticament significatives que significa que amb índexs de TAC baixos les PA biliars tenen un curs més sever que les PA

alcohòliques. Les PA amb $IT \geq 7$ tenen un APACHE amb valors similars entre els dos grups de PA que vol dir que amb imatges radiològiques greus, les PA biliars i alcohòliques es comporten igual clínicament (ja no són més greus les biliars com sospitàvem).

Arribats a aquest punt, si podem assumir que amb $IT \geq 7$ les PA biliars i les PA alcohòliques es comporten clínicament igual (tenen paràmetres analítics i clínics similars sense diferències estadístiques entre ells) podríem considerar-les iguals i tractar-les de la mateixa manera, pel que, si fins ara dèiem que en les PA biliars greus administrem tractament antibiòtic per millorar el pronòstic i la infecció, si considerem les PA alcohòliques igual de greus que les biliars, també hauríem de considerar l'ús d'antibiòtics en aquest grup de pacients.

La PCR en relació a l'IT mostra resultats estadísticament no significatius entre les etiologies i els grups de IT. Probablement la PCR inicial no té cap significat pronòstic ni amb IT menor ni major de 7 perquè el valor es pren a l'inici dels símptomes i la PCR té el valor més alt a les 48h. Cert és que els valors són més alts en les PA biliars però sense significació.

El C3 amb $IT < 7$ té diferències estadísticament significatives entre les etiologies, pel que podem dir que amb $IT < 7$ les PA biliars són més greus (paràmetres inflamatoris més elevats), però amb $IT \geq 7$ no hi ha diferències entre etiologies. Podem continuar dient que amb $IT \geq 7$ les PA biliars i les alcohòliques es comporten igual.

El C4 no ofereix diferències estadísticament significatives entre les etiologies i els grups d'IT, probablement perquè el C4 com a valor inicial ja s'ha comentat que no té sentit perquè és un paràmetre evolutiu.

En analitzar l'IT en relació a la probabilitat d'**infecció** segons etiologies trobem diferències estadísticament significatives només en el grup d' $IT < 7$ però amb $IT \geq 7$ no hi ha diferències, pel que es continua apuntant que amb imatges

radiològiques de gravetat ($IT \geq 7$) les PA alcohòliques es comporten igual que les biliars i per tant, tenen la mateixa probabilitat d'infecció. Per això seguim aconsellant el tractament antibiòtic en les PA més severes.

En l'anàlisi del **tipus d'infecció**, l' $IT < 7$ mostra diferències estadístiques significatives a favor d'un risc augmentat d'infecció de les PA biliars (d'infecció de la necrosi i de la formació d'abscessos pancreàtics). Paral·lelament, s'evidencia una probabilitat de no infecció en aquest grup major en les PA alcohòliques però també en les biliars. En el grup de l' $IT \geq 7$ les diferències no són significatives pel que amb un TAC amb necrosi $>30\%$ la probabilitat d'infecció en el grup de les PA alcohòliques és igual que en el grup de les PA biliars. De tota manera sembla a haver-hi una tendència a provocar necrosi infectada en les biliars. En aquest punt, i tal com s'ha anat indicant amb anterioritat, podria estar indicada l'antibioteràpia preventiva en les PA biliars, pel risc augmentat d'infecció i si tenim una PA amb $IT \geq 7$, tant sigui biliar o alcohòlica, podríem també justificar l'antibioteràpia perquè els dos grups es comporten igual en relació a la infecció.

En l'anàlisi estadístic de la relació de l' IT i la **mortalitat** trobem que amb un $IT < 7$, la mortalitat és molt més alta en les PA biliars, amb unes diferències estadísticament significatives. Però, i això és el més important, amb un $IT \geq 7$, és a dir, amb necrosi pancreàtica $> 30\%$, no hi ha diferències entre la mortalitat de les PA biliars i la mortalitat de les PA alcohòliques. Per tant, les PA realment greus es moren igual en el cas de les biliars com de les alcohòliques.

Valorant la probabilitat de **recidiva** segons l' IT trobem que amb $IT < 7$ hi ha diferències estadísticament significatives entre l'etiologia i la recidiva: les PA alcohòliques recidiven més però no són tant greus. En canvi, amb $IT \geq 7$ no hi ha diferències significatives, per tant amb PA més greu, la probabilitat de recidiva és igual en les PA biliars i en les alcohòliques.

Analitzant les complicacions i la gravetat segons els grups inicials (IT 4, IT 6, IT 8 i IT 10) trobem que amb un IT < 7 la infecció i la mortalitat és major en les biliars, com s'ha anat dient amb diferències estadísticament significatives, mentre que amb un IT \geq 7 el percentatge de complicacions i mortalitat no té diferències significatives entre etiologies. Per tant, **les PA amb més d'un 30% de necrosi d'etiologia biliar o alcohòlica tenen el mateix risc d'infecció i de mortalitat.**

I si concretem diferenciant les PA amb IT 4, 6 i 8 amb les d'IT de 10, veiem que amb IT més baixos les PA biliars es compliquen més que les alcohòliques (més fracàs multiorgànic i més formació d'abscessos pancreàtics) i tenen més mortalitat, amb diferències estadísticament significatives entre etiologies. Però amb un IT de 10 les PA alcohòliques es compliquen més (més fracàs multiorgànic, més infecció i més mortalitat) que les PA biliars amb diferències no estadísticament significatives entre etiologies. Per tant, **les PA alcohòliques amb més del 50% de necrosi tenen més fracàs multiorgànic i més complicacions (no més mortalitat) que les PA biliars**, encara que el número de casos és molt baix i els resultats poden ser variables.

Així doncs, hem realitzat un anàlisi acurat dels diferents paràmetres pronòstics demostrant que el Ranson, l'Imrie, l'APACHE II i el C3 poden ser bons indicadors inicials de gravetat de les PAG ingressades a la UCI i hem aportat un nou paràmetre pronòstic controvertit: l'índex de TAC. La majoria d'autors neguen que la realització d'un TAC d'entrada sigui útil, ja que podem infravalorar la gravetat, però nosaltres hem demostrat que pot ser un criteri útil, que es relaciona amb els altres paràmetres pronòstics. I hem apuntat una dada clínicament molt útil que sospitàvem per la nostra experiència diària però no teníem demostrada: les PA realment greus, les que aquí classifiquem amb IT \geq 7, tenen una resposta inflamatòria molt més severa, una infecció molt més alta i una mortalitat major que les d'IT < 7 amb resultats estadísticament significatius. Mentre que amb IT < 7 les PA biliars tenen major índex de complicacions i

mortalitat que les P alcohòliques, amb $IT \geq 7$ no hi ha diferències entre etiologies i la gravetat.

Regressió de Cox univariant i multivariant.

Amb l'anàlisi de regressió de Cox univariant i multivariant hem intentat ajustar la fiabilitat dels nostres resultats. Així, segons la regressió de Cox univariant, l'etiologia és un factor pronòstic adequat per predir el curs de la PAG amb una p significativa i per tant podem assegurar que **la probabilitat de mort en les PAG alcohòliques és un 72,3% menor que en les PAG biliars.**

En relació als diferents factors pronòstics estudiats: es mostra que en l'APACHE II, cada augment d'un punt en l'escala de l'APACHE II implica un augment de mortalitat del 19,1%, amb una p estadísticament significativa. La PCR, amb una p també significativa, expressa que cada augment d'un punt en el valor de la PCR augmenta la mortalitat de la PAG en un 0,6%. El C3 mostra que cada augment d'un valor del C3, augmenta la mortalitat un 2,1% i amb el C4, cada augment d'un punt augmenta la mortalitat un 3,1%. En l'anàlisi estadístic univariat el sexe no sembla tenir una implicació predictora en la mortalitat.

L'anàlisi de l'índex de TAC està en relació amb l'IT 9-10, que s'ha pres com a valor de referència per defecte i perquè és el grup on amb l'anàlisi descriptiu trobàvem més diferències.

Concluïm que amb una mateixa etiologia, sigui biliar o alcohòlica, la probabilitat de mort dels $IT < 10$ és significativament menor que la probabilitat de mort en l'IT 10, per tant **l'IT 9-10 (més del 50% de necrosi) és un bon predictor de mortalitat de la PAG.**

Amb l'anàlisi multivariant observem que els paràmetres realment significatius per la predicció de mortalitat són l'etiologia de la pancreatitis, l'APACHE II inicial i l'índex de TAC.

Amb un RR de 4,122 podem assegurar que **les PA biliars tenen una mortalitat 4 vegades més elevada que les PA alcohòliques**, amb diferències estadísticament significatives.

En relació a l'APACHE II, tal i com deiem amb l'anàlisi univariant, cada increment d'un punt en l'escala de l'APACHE II la taxa de mortalitat augmenta un 14%.

L'índex de TAC 3-4 amb un risc relatiu de 0,177 i una p de 0,0004 indica que amb un IT de 3-4 es té un 82% menys de probabilitat de morir que amb un IT 9-10. Amb un IT 5-6 ($p=0,0187$) es té una probabilitat de mort un 67,7% menor que amb un IT 9-10. El risc relatiu amb un IT 7-8 no és significatiu, amb una p de 0,1164 pel que podem dir que no hi ha diferències estadísticament significatives entre IT 7-8 i IT 9-10 i per tant, assegurem que **els pacients amb PA amb més del 30% de necrosi es moren igual que els pacients amb més del 50% de necrosi, independentment de la seva etiologia**. També podem assegurar que **les PA biliars amb menys del 30% de necrosi es moren més que les PA alcohòliques amb menys del 30% de necrosi**. I també concluïm que **la classificació de l'IT en < 7 i ≥ 7 és adequada com a factor pronòstic de gravetat de les PAG**.

La PCR, el C3 i el C4 no es mostren com a factors realment pronòstics per a predir el curs d'una PAG i el sexe, que en l'anàlisi univariat no semblava un factor pronòstic, amb l'anàlisi multivariant sembla que sí. Per tant, com que els resultats són contradictoris no els tindrem en compte com a factor pronòstic.

Factors pronòstics evolutius.

Per finalitzar, ens interessava conèixer si en l'evolució de la PAG els diferents factors pronòstics eren més elevats en les PA biliars per continuar demostrant que aquestes tenen un curs més sever que les PA alcohòliques.

En l'evolució de les PAG, hem analitzat l'APACHE II, la PCR, el C3 i el C4 demostrant que **les PA biliars en l'evolució tenen paràmetres més elevats d'APACHE II i PCR**. En relació a l'APACHE, les PA biliars tenen valors més elevats d'entrada i en l'evolució i a les 4 setmanes d'ingrés encara no trobem un APACHE < 8 que podríem considerar com a valor normal. En les PA alcohòliques, el valor d'APACHE inicial mig és de 8,7 i a la segona setmana ja és de 6 i es manté en aquest valor. Per tant, continuem assegurant que les PA alcohòliques tenen paràmetres inflamatoris menors. La PCR inicial és aproximadament la mateixa en les dues etiologies (per això no trobàvem diferències estadísticament significatives) però en l'evolució baixa significativament més i més aviat en les alcohòliques que en les biliars. En relació al C3, si considerem que les PA biliars es compliquen més hauríem de trobar que en les PA alcohòliques es normalitzen els valors abans en el temps que en les biliars i així és però sense diferències significatives. I en relació al C4, hi ha una tendència a que les PA alcohòliques, que tenen un curs amb menys complicacions a no ser que tinguin un IT > 7, tinguin valors més alts de C4, per no-consum i per tant, per no infecció, mentre que les biliars, amb l'evolució, al C4 li costa més de recuperar-se. Les diferències entre etiologies són estadísticament significatives.

Resum

En resum, durant el treball hem anat demostrant que les PA biliars tenen una major reacció inflamatòria, un pitjor curs evolutiu, una major probabilitat d'infecció i una major mortalitat (tant precoç com tardana) que les PA alcohòliques. Però tenint en compte l'índex de TAC, també hem demostrat que el punt de tall a $IT < 7$ és un criteri pronòstic fiable. Així podem dir que amb un $IT \geq 7$ (més del 30% de necrosi) les PA biliars i les alcohòliques es comporten igual mentre que amb un $IT < 7$ (menys del 30% de necrosi) les PA biliars cursen amb paràmetres inflamatoris més elevats i tenen més índex de complicacions i mortalitat.

Veiem que a mesura que augmenta l'IT augmenta el percentatge de complicacions arribant a ser del 80-90% en $IT \geq 7$ en les PA biliars i del 100% en les PA alcohòliques amb IT 9-10. És a dir que les PA alcohòliques amb TAC grau E de Balthazar i amb més del 50% de necrosi tenen un 100% de probabilitat de complicacions.

En les PA biliars probablement el curs vé marcat per la colangitis-colecistitis associada que es presenta i per la traslocació bacteriana del colon, que tot plegat ajuda a augmentar la infecció, el fracàs multiorgànic i la mortalitat. Una hipòtesi és la del càlcul enclavat a la papil·la de Vater (Acosta)⁵² que justificaria la realització de una papilotomia endoscòpica urgent; però aquest fet no està demostrat. Si l'etiologia fos el càlcul enclavat, nosaltres no n'hem desenclavat més que 3 (del total de les 324 pancreatitis agudes estudiades inicialment), pel que, al no resoldre l'etiologia de les PA, aquestes haurien d'haver tingut un pronòstic infaust i en la nostra sèrie no és així. Donat que la nostra mortalitat és comparable que la de la majoria de les sèries, no creiem que l'origen de tota la reacció inflamatòria associada a les PA sigui únicament l'enclavament d'un càlcul a la papil·la. Més d'acord estariem amb la teoria de Kelly que descriu el pas d'un càlcul a través de la papil·la el qual provoca una reacció inflamatòria local que és l'origen de les PA⁵². Aquesta reacció inflamatòria, imprevisible, és la que provoca la severitat de les PA i la que hem de tractar. Amb l'administració d'antibiòtics que ens previndran la

sobreinfecció local i tot nutrint al pacient amb l'inici precoç d'una nutrició enteral injectada directament al jejú (i evitant el duodè i el pàncrees tot sobrepasant-ho) afavorim una major defensa immunitària i davant les infeccions, ja siguin locals o a distància. La resposta inflamatòria aguda provoca una disfunció de la mucosa intestinal la qual és millorada per la nutrició enteral total tot limitant aquesta resposta inflamatòria. Amb la utilització de la nutrició enteral i l'antibioteràpia empírica tenim la sensació que es "madura" la necrosi infectada podent obtenir millors resultats en quan a infecció local i sistèmica i podent endarrerir la intervenció quirúrgica, així, el pacient pot trobar-se en millors condicions per assegurar un millor èxit terapèutic.

Però, si en un pacient amb una PA greu s'associa (a part del dolor abdominal que ja té de base pel fet de patir la PA) febre i icterícia cal descartar una colangitis associada o bé una sobreinfecció local o sistèmica. La colangitis acostumaria a aparèixer a l'inici del quadre mentre que la sobreinfecció local és més tardana. Amb això, es faria una ecografia abdominal que si confirma una dilatació de la via biliar amb contingut al seu interior es plantejaria una papilotomia endoscòpica. Els casos associats a colangitis inicial podrien explicar que les PAG amb alta mortalitat primerenca (enfisematoses i fulminants) són d'origen biliar, fet que justificaria l'utilització de l'antibiòtic des del primer dia.

A més, i tornant al paper a la papilotomia endoscòpica, aquesta no és una prova complementària inoqüa, sinó que s'associa a complicacions gens despreciables (hemorràgia digestiva alta, perforació duodenal, augment de la reacció inflamatòria pancreàtica tot empitjorant la clínica de la PA,...) pel que, inicialment, si no es demostra per proves d'imatge que hi hagi un càlcul enclavat a papil·la en un pacient diagnosticat de PA, no està indicat una papilotomia endoscòpica. La CREP associada a esfinterotomia ha estat en constant controvèrsia, seguidors a favor aproven la seva realització perquè assegurin que disminueix la morbimortalitat de les PA greus⁹ o pot modificar el curs de les mateixes tot disminuint el risc de sepsis biliars¹⁴ mentre que altres estudis multicèntrics posteriors⁵ la desaconsellen per no haver demostrat una

millora en la inflamació sistèmica i local així com de la mortalitat de les PA greus.

Però en el cas de les PA alcohòliques, la colangitis no hi té cabuda, per tant, s'ha intentat buscar la raó de que puguin arribar a comportar-se com les PA biliars. En les PA alcohòliques, la mortalitat de les cèl.lules acinars del pàncrees també sembla venir deguda a factors locals, és a dir, el pàncrees dels alcohòlics té més risc d'isquèmia o de necrosi segmentària en relació a una situació d'estrés ja que l'exposició crònica condueix a una mort cel.lular des de l'apoptosi a la necrosi. I la necrosi cel.lular pot potenciar la resposta immunitaria local causant un cercle viciós que clínicament comporta àrees de necrosi pel TAC amb contrast. Però els pacients alcohòlics tot i tenir una alta incidència de necrosi pancreàtica, aquesta no s'associa a un augment en la seva mortalitat. Això es pot resumir que l'alcohol té un efecte local però poca repercussió sistèmica⁹⁹. Aquest fet nosaltres l'hem demostrat: els factors pronòstics (APACHE II, PCR i C3) són més baixos en les PA alcohòliques: **les PA alcohòliques cursen amb menys resposta inflamatòria.**

Observant els resultats, i assumint una major reacció inflamatòria, gravetat i mortalitat de les PA biliars, sembla que l'IT hauria de ser sempre més elevat en les PA biliars que en les alcohòliques i en canvi l'IT és el mateix en les dues etiologies a partir de més del 30% de necrosi. El fet que l'índex de TAC paradoxalment és més elevat o igual en les PA alcohòliques i les biliars fa pensar que potser **l'índex de TAC en les PA biliars és més fiable com a valor pronòstic que en les PA alcohòliques** perquè tradueix més fidelment la gravetat. Per tant, podíem apuntar que l'IT inicial en les PA biliars és un bon predictor i més fiable com a marcador pronòstic a l'ingrés que en les PA alcohòliques, ja que la gravetat morfològica es correspon amb la repercussió clínica i els paràmetres inflamatoris mentre que amb les PA alcohòliques la correlació entre la gravetat morfològica i els paràmetres clínics i l'evolució posterior és menor.

Segons la Conferència-Consens de 2005 la mortalitat hospitalària de la PAG se situa entre 5 i 12%. La mortalitat global de la nostra sèrie és de 10,86% (17,01% en biliars i 4,71% en alcohòliques en tractament conservador) és semblant a l'exposada per altres autors.

La intenció de la presentació de les nostres dades és posar de manifest que la nostra sospita de que és important conèixer l'etiologia de les PAG per intentar predir-ne l'evolució era encertada. Creiem molt oportú diferenciar les PA greus segons la seva etiologia⁴⁷, ja que hem demostrat un curs més tòrrid en les PA biliars (major mortalitat i major risc de PA fulminants), amb major índex d'infeccions, major infecció de la necrosi pancreàtica i mort per aquesta causa i major formació d'abscessos pancreàtics.

L'actuació d'un equip multidisciplinari, el control estricte del pacient en una unitat de cures intensives i la introducció de noves terapèutiques estan àmpliament descrites en el protocol sobre PA de la Conferència de Consens d'Atlanta del 1992²⁶ i revisades en les guies clíniques internacionals i en la 7ena Conferència de Consens de la SEMICYUC de 2005²⁸, les quals recolzen la NET en tots els casos mentre que només recomanen la utilització d'ATB en aquells casos de necrosi infectada ja que no hi ha dades concluints en l'actualitat per recomanar la utilització sistemàtica d'ATB sistèmics. Tot i això, segons els nostres resultats, el nostre equip els utilitza i els recomana a la mínima sospita de SIRS.

Concloim que les dades actuals del nostre estudi han demostrat un curs evolutiu diferent segons l'etiologia de les pancreatitis agudes, manifestant que les d'origen biliar cursen amb una evolució més tòrrida, amb major infecció de la necrosi pancreàtica, major formació d'abscessos pancreàtics i una major taxa d'infeccions sistèmiques. Així mateix, en les PA biliars, els criteris clínics utilitzats tenen sempre un valor més alt que en les PA alcohòliques mentre que

ens hem trobat que l'índex de TAC pot ser menor en les PA biliars. Probablement, les PA alcohòliques tenen (a igual índex de TAC que les PA biliars) menys resposta inflamatòria tant per marcadors com per resposta clínica, cosa que confereix una menor agressivitat del procés. Aquest efecte pronòstic paradoxal del criteri radiològic en les PA alcohòliques és molt important mencionar-lo ja que ens permet concloure que l'índex de TAC en les PA biliars té millor correlació pronòstica de l'evolució i gravetat de la pancreatitis.

Creiem que caldria confirmar la nostra hipòtesis de treball de que les PA biliars són més greus que les alcohòliques i observar si realment les PA alcohòliques amb $IT > 7$ es comporten realment igual que les biliars en altres centres. També caldrien més estudis dirigits a avaluar l'efectivitat i la necessitat d'altres mesures terapèutiques com la papilotomia endoscòpica.

També recomenariem seguir la línia de recerca de l'etiologia de les PA, tant les biliars com les alcohòliques, la qual encara no està aclarida i ens ajudaria potser a millorar encara més la seva morbi-mortalitat. És a dir, com actua exactament el càlcul biliar i l'alcohol que facin aquesta agressió pancreàtica. Cert és que l'avaluació de la cascada d'enzims que s'activen en el procés agut sí que està prou estudiada, però poder conèixer si hi ha algun moment en que externament es pogués actuar per aturar la inflamació seria útil en el tractament, que actualment es basa sobretot en el manteniment hemodinàmic, nutricional, de les infeccions i de les complicacions de la pancreatitis, sense tractar pràcticament mai, la causa. També caldria saber quin és el moment ideal per la intervenció quirúrgica en una PA i quin criteri hauriem de seguir per poder indicar una laparostomia descompressiva (PIA?). L'administració precoç d'antibiòtics en les PA biliars o alcohòliques amb més d'un 30% de necrosi juntament amb la introducció de nutrició enteral precoç són opcions atractives per a estudis randomitzats i controlats en el futur. I un altre punt d'investigació seria quin és el moment ideal de realitzar el TAC

abdominal per poder resoldre les diferències d'opinió entre investigadors japonesos, americans i europeus.

En quan a la correlació entre la gravetat del procés i la seva relació amb l'etiologia, escassíssims estudis han estat publicats. Només un article publicat a la Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo al 1989 per Oller, Armengol, Gener i cols. ja inicia la idea de diferenciar l'evolució de les PA segons la seva etiologia, de fet, un dels autors és director d'aquesta tesi⁴⁷.

Des de l'Asociación Española de Cirujanos (AEC) i la seva secció de Cirurgia Hepatobiliopancreàtica s'ha iniciat un projecte de recollida de dades per conformar un Registre Nacional de Pancreatitis Aguda. De moment no hi ha resultats però podria ser un projecte esperançador per conèixer el maneig actual a nivell nacional d'aquest tipus de malalts i començar a avaluar resultats. Amb això es podria organitzar algun estudi multicèntric (per poder tenir una "n" suficient i poder trobar significació estadística de les dades obtingudes) per ajudar a extreure conclusions i així, exposar el millor maneig per aquest tipus de pacients.

Actualment, només està descrit un estudi semblant al presentat amb el qual ens poguem comparar⁵¹ però no hi ha "guidelines" que ens expliquin la gravetat de les biliars i el millor pronòstic en les alcohòliques. En l'estudi mencionat, s'analitza el curs de les PA segons la seva etiologia (descriuen alcohòlica, biliar i idiopàtica). És una anàlisi de dades de Califòrnia, entre el 1994 i el 2001. Conclouen que troben moltes PA idiopàtiques (un número molt més elevat que en el nostre estudi) i que són de curs evolutiu més sever les PA alcohòliques. En el nostre cas, les dades apunten exactament cap a un sentit contrari, pel que es fa difícil treure conclusions amb aquest treball. Per tant, al no haver-hi gaires treballs comparables ni suficient literatura amb evidència científica no podem assegurar que les nostres conclusions siguin comparables a les d'altres centres i altres països. Molts estudis de l'evolució de les pancreatitis

recullen paràmetres diversos i poc comparables entre ells, pel que la posada en marxa del projecte estatal de l'AEC pot ser molt útil.

Altres línies de treball que se'ns acudeixen pot ser l'anàlisi de l'efecte dels probiòtics en el tractament de les PA així com l'efecte de l'alliberació de les citoquines en la resposta inflamatòria d'una PA en pacients obesos⁴⁴, la qüestió de com el teixit gras interactua amb la resposta immunitària per ajudar a empitjorar la gravetat de les PA planteja noves vies d'estudis.

Finalment, és imprescindible mencionar que cal la col·laboració hospitalària d'un equip multidisciplinar (intensivistes, radiòlegs, anàlisis clíniques, cirurgians, digestòlegs endoscopistes) per a un millor i òptim maneig de les PA greus.

CONCLUSIONS

1. Un 7,23% de les PA biliars es presenten d'entrada en forma de pancreatitis fulminant mentre que aquesta presentació es dona només en un 1,2% de les PA alcohòliques.
2. Un 4,21% de les PA biliars es presenten d'entrada en forma de pancreatitis emfisematoses, amb una mortalitat del 57%. No hi ha cap PA emfisematosa alcohòlica.
3. El 37% de la mortalitat total es produeix durant la primera setmana.
4. Les PA d'origen biliars són més freqüents en dones (62%) amb edat mitja de 61 anys (21-86 anys) mentre que les PA d'origen enòlic són més freqüents en homes (92%) amb una edat mitja de 41 anys (18-72 anys).
5. Dels índexs i indicadors pronòstics tenim Ranson, Imrie, APACHE II, índex de TAC (IT), PCR, C3 i C4. Com a factors pronòstics de mortalitat amb l'anàlisi univariant i multivariant només són significatius l'APACHE II i l'IT.
6. L'índex de TAC inicial és un bon indicador pronòstic de les PAG. El pronòstic de les PA amb $IT < 7$ és diferent significativament entre les dues etiologies estudiades mentre que amb un $IT \geq 7$ no hi ha diferències estadísticament significatives entre el pronòstic de les PA d'origen biliar i les d'origen alcohòlic.
7. En les PA d'origen biliar és major significativament la possibilitat d'infecció de la necrosi pancreàtica i de formació d'abscessos pancreàtics que en les PA d'origen alcohòlic.

8. La mortalitat de les PA d'origen biliar és del 17,01% mentre que la mortalitat de les PA d'origen enòlic és del 4,21%, en tractament conservador a la UCI.

Com a resum-conclusió final:

El risc de mortalitat per una PA d'origen biliar és 4 vegades superior al d'una PA d'origen alcohòlic.

ANNEXES

TAULES.

Taula 1. Grau Tomogràfic de Balthazar	56
Taula 2. Percentatge de necrosi pancreàtica	56
Taula 3. Índex de TAC i relació amb la morbi-mortalitat	57
Taula 4. Criteris de Ranson: etiologia biliar	63
Taula 5. Criteris de Ranson: etiologia alcohòlica	64
Taula 6. Criteris de Ranson i el percentatge de mortalitat associada	64
Taula 7. Escala de gravetat de l'APACHE II	65
Taula 8. Escala Modificada de Glasgow i Imrie	66
Taula 9. Característiques del líquid aspirat en relació a la mortalitat	71
Taula 10. Taula explicativa del treball	137
Taula 11. Distribució de les PA fulminants i emfisematoses, en %	144
Taula 12. Anàlisi descriptiu univariant de les PAG ingressades a la UCI en tractament conservador	145
Taula 13. Anàlisi univariant de l'edat segons l'etiologia de les PA ingressades a la UCI	147
Taula 14. Anàlisi univariant del sexe segons l'etiologia de les PA ingressades a la UCI	148
Taula 15. Paràmetres que es recullen a l'ingrés	149
Taula 16. Valor de Ranson en relació a l'etiologia	150
Taula 17. Característiques del Ranson en relació a l'etiologia	150
Taula 18. Ranson com a variable quantitativa	152
Taula 19. Valor de l'Imrie en relació a l'etiologia	153
Taula 20. Imrie com a variable quantitativa	154
Taula 21. Valor de l'APACHE II en relació a l'etiologia	155
Taula 22. Valor de la PCR en relació a l'etiologia	156
Taula 23. Valor de la C3 en relació a l'etiologia	157
Taula 24. Valor de la C4 en relació a l'etiologia	158
Taula 25. Infecció en general de les PAG	159
Taula 26. Tipus d'infecció pancreàtica associada a les PAG	159
Taula 27. Anàlisi univariant de la mortalitat segons l'etiologia de les PAG	160

Taula 28. Causes d'èxits de PAG en tractament conservador	161
Taula 29. Relació de la mortalitat per necrosi infectada i per abscess pancreàtic en aquelles PAG infectades	163
Taula 30. PA agudes vs recidivants	165
Taula 31. Índex de TAC desglossat	166
Taula 32. IT < 7 en relació a l'etiologia i l'edat	169
Taula 33. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i l'edat	170
Taula 34. IT < 7 en relació a l'etiologia i el sexe	171
Taula 35. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i el sexe	171
Taula 36. IT < 7 en relació a l'etiologia i al Ranson	172
Taula 37. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la classificació del Ranson	172
Taula 38. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i al Ranson	173
Taula 39. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la classificació del Ranson	173
Taula 40. IT < 7 en relació a l'etiologia i a l'Imrie	174
Taula 41. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la classificació de l'Imrie	174
Taula 42. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a l'Imrie	175
Taula 43. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la classificació de l'Imrie	175
Taula 44. IT < 7 en relació a l'etiologia i a l'APACHE II	177
Taula 45. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a l'APACHE II	178
Taula 46. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la PCR	179
Taula 47. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la PCR	180
Taula 48. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la C3	181
Taula 49. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la C3	182
Taula 50. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la C4	183
Taula 51. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la C4	184
Taula 52. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la probabilitat d'infecció	185
Taula 53. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la probabilitat d'infecció	185
Taula 54. IT < 7 en relació a l'etiologia i al tipus d'infecció	186
Taula 55. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i al tipus d'infecció	186
Taula 56. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la mortalitat	187
Taula 57. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la mortalitat	187

Taula 58. IT < 7 en relació a l'etiologia i a la recidiva de la PAG	188
Taula 59. IT ≥ 7 en relació a l'etiologia i a la recidiva de la PAG	188
Taula 60. Percentatge de complicacions segons l'IT	189
Taula 61. Gravetat en funció de l'etiologia i l'IT	190
Taula 62. Regressió de Cox univariada, en relació al risc de mortalitat	192
Taula 63. Regressió de Cox multivariada	193
Taula 64. Paràmetres que es recullen durant l'evolució	197
Taula 65. APACHE II segons l'evolució en relació a l'etiologia	197
Taula 66. APACHE II a l'ingrés i en relació a l'etiologia	199
Taula 67. APACHE II a la segona setmana i en relació a l'etiologia	200
Taula 68. APACHE II a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	201
Taula 69. APACHE II a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	202
Taula 70. PCR segons l'evolució en relació a l'etiologia	203
Taula 71. PCR a l'ingrés i en relació a l'etiologia	204
Taula 72. PCR a la segona setmana i en relació a l'etiologia	205
Taula 73. PCR a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	206
Taula 74. PCR a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	207
Taula 75. C3 segons l'evolució en relació a l'etiologia	208
Taula 76. C3 a l'ingrés i en relació a l'etiologia	210
Taula 77. C3 a la segona setmana i en relació a l'etiologia	211
Taula 78. C3 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	212
Taula 79. C3 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	213
Taula 80. C4 segons l'evolució en relació a l'etiologia	214
Taula 81. C4 a l'ingrés i en relació a l'etiologia	216
Taula 82. C4 a la segona setmana i en relació a l'etiologia	217
Taula 83. C4 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	218
Taula 84. C4 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	219

GRÀFICS.

Gràfic 1. Distribució de la freqüència de la PAG	138
Gràfic 2. Distribució en percentatges de les PA fulminants i enfisematoses segons l'etiologia	142
Gràfic 3. Distribució de Wilcoxon per l'edat	147
Gràfic 4. Característiques del Ranson en relació a l'etiologia	151
Gràfic 5. Distribució de Wilcoxon pel Ranson inicial	152
Gràfic 6. Distribució de Wilcoxon per l'Imrie	154
Gràfic 7. Distribució de Wilcoxon per l'APACHE II inicial	155
Gràfic 8. Distribució de Wilcoxon per la PCR inicial	156
Gràfic 9. Distribució de Wilcoxon per la C3 inicial	157
Gràfic 10. Distribució de Wilcoxon per la C4 inicial	158
Gràfic 11. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI comparant l'etiologia biliar i alcohòlica	160
Gràfic 12. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI en relació al sexe	164
Gràfic 13. Estimació de Kaplan-Meier de la supervivència a la UCI segons etiologies i en relació a l'IT	168
Gràfic 14. Distribució de Wilcoxon per l'edat i en relació a l'IT < 7	169
Gràfic 15. Distribució de Wilcoxon per l'edat i en relació a l'IT ≥ 7	170
Gràfic 16. Distribució de Wilcoxon pel Ranson i en relació a l'IT < 7	172
Gràfic 17. Distribució de Wilcoxon pel Ranson i en relació a l'IT ≥ 7	173
Gràfic 18. Distribució de Wilcoxon per l'Imrie i en relació a l'IT < 7	175
Gràfic 19. Distribució de Wilcoxon per l'Imrie i en relació a l'IT ≥ 7	176
Gràfic 20. Distribució de Wilcoxon per l'APACHE II inicial i en relació a l'IT < 7	177
Gràfic 21. Distribució de Wilcoxon per l'APACHE II inicial i en relació a l'IT ≥ 7	178
Gràfic 22. Distribució de Wilcoxon per la PCR inicial i l'IT < 7	179
Gràfic 23. Distribució de Wilcoxon per la PCR inicial i l'IT ≥ 7	180
Gràfic 24. Distribució de Wilcoxon per la C3 inicial i l'IT < 7	181

Gràfic 25. Distribució de Wilcoxon per la C3 inicial i l'IT ≥ 7	182
Gràfic 26. Distribució de Wilcoxon per la C4 inicial i l'IT < 7	183
Gràfic 27. Distribució de Wilcoxon per la C4 inicial i l'IT ≥ 7	184
Gràfic 28. Comparació entre PA biliars i PA alcohòliques en relació a l'IT i al percentatge de complicacions	189
Gràfic 29. Gravetat amb IT < 7 en relació a l'etiologia	190
Gràfic 30. Gravetat amb IT ≥ 7 en relació a l'etiologia	190
Gràfic 31. Mitjana de valor d'APACHE II de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució	198
Gràfic 32. APACHE II a l'ingrés i en relació a l'etiologia	199
Gràfic 33. APACHE II a la segona setmana i en relació a l'etiologia	200
Gràfic 34. APACHE II a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	201
Gràfic 35. APACHE II a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	202
Gràfic 36. Mitjana de valor de PCR de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució	203
Gràfic 37. PCR a l'ingrés i en relació a la seva etiologia	204
Gràfic 38. PCR a la segona setmana i en relació a la seva etiologia	205
Gràfic 39. PCR a la tercera setmana i en relació a la seva etiologia	206
Gràfic 40. PCR a la quarta setmana i en relació a la seva etiologia	207
Gràfic 41. Mitjana de valor de C3 de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució	208
Gràfic 42. C3 a l'ingrés i en relació a l'etiologia	210
Gràfic 43. C3 a la segona setmana i en relació a l'etiologia	211
Gràfic 44. C3 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	212
Gràfic 45. C3 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	213
Gràfic 46. Mitjana de valor de C4 de les PAG ingressades a la UCI en relació a l'etiologia i l'evolució	214
Gràfic 47. C4 a l'ingrés i en relació a l'etiologia	216
Gràfic 48. C4 a la segona setmana i en relació a l'etiologia	217
Gràfic 49. C4 a la tercera setmana i en relació a l'etiologia	218
Gràfic 50. C4 a la quarta setmana i en relació a l'etiologia	219

FIGURES.

Figura 1. Patofisiologia de la PA	32
Figura 2. Signe de Cullen	74
Figura 3. Signe de Grey-Turner	75
Figura 4. Col.lecció pararenal anterior	76
Figura 5. Col.lecció pararenal posterior	76
Figura 6. Col.lecció a la transcavitat dels epiplons i espai perirenal	76
Figura 7. Imatge coronal de col.leccions en PAG	77
Figura 8. Col.leccions peripancreàtiques i pararenals esquerres	77
Figura 9. Necrosi pancreàtica	79
Figura 10. Necrosi grassa	79
Figura 11. Col.lecció a cua de pàncrees i hili esplènic	80
Figura 12. Gran col.lecció que comprimeix la cavitat gàstrica en el context d'una PAG	81
Figura 13. Abscés pancreàtic retrogàstric	82
Figura 14. PAG amb necrosi pancreàtica	91
Figura 15. Sonda nasojejunal per nutrició enteral en pacient amb PAG	94

ALGORITMES.

Algoritmes d'actuació	104 i 105
-----------------------	-----------

ABREVIACIONS.

PAG: pancreatitis aguda greu

IT: índex de TAC

FMO: fracàs multiorgànic

BIBLIOGRAFIA

1. Jean-Louis Frossard, Michael L Steer, Catherine M Pastor. *Acute pancreatitis. Seminar. The Lancet*; 371: 143-52
2. Stefan Heinrich, Markus Schäfer, Valentin Rousson, Pierre-Alain Clavien. *Evidence-Based Treatment of Acute Pancreatitis. A Look at Established Paradigms. Annals of Surgery*, vol 243, n° 2, February 2006: 154-167.
3. Marc GH Besselink, et al. For the Dutch Acute Pancreatitis Study Group. *Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet* 2008 February; 371: 651-659.
4. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Berglund G, Borgstrom A. *A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. Pancreatology*. 2008 January; 8 (1): 63-70.
5. Alejandro Oria, Daniel Cimmino, et al. *Early Endoscopic Intervention Versus Early Conservative Management in Patients With Acute Gallstone Pancreatitis and Biliopancreatic Obstruction. Annals of Surgery*. 2007 January; 245 (1): 10-17.
6. Hu R, Wang YL, Edderkaoui M, Lugea A, Apte MV, Pandol SJ. *Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells. Pancreatology*. 2007, July. 7 (4): 332-340.
7. Pandol SJ, Raraty M. *Pathobiology of alcoholic pancreatitis. Pancreatology* 2007; 7 (2-3): 105-14.

8. Laureano Fernandez-Cruz, Rubén R Lozano-Salazar, Cristóbal Olvera, Olivia Higuera, Miguel Ángel López-Boado, Emiliano Astudillo, Salvador Navarro. *Pancreatitis aguda grave: alternativas terapéuticas. Revisión de conjunto*. Cirugía Espanyola, 2006. Agosto. 80 (2): 64-71.
9. Besselink MG, Van Minnen LP, Van Erpecum KJ, Bosscha K, Gooszen HG. *Beneficial effects of ERCP and papillotomy in predicted severe biliar pancreatitis*. Hepatogastroenterology 2005 January-February; 52 (61): 37-9.
10. Ugeskr Laeger. *Mortality and morbidity in patients with alcohol and biliary-induced acute pancreatitis*. 2007, December 10; 169 (50): 4351-4.
11. O'Farrell A, Allwright S, Toomey D, Bedford D, Conlon K. *Hospital admission for acute pancreatitis in the Irish population between 1997 and 2004: could the increase be due to an increase in alcohol-related pancreatitis?* Journal of Public Health (Oxford). December 2007; 29 (4): 298-404.
12. Yu W, Li W, Wang Z, Ye X, Li N, Li J. *Early percutaneous transhepatic gallbladder drainage compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy treatment for severe gallstone associated acute pancreatitis*. Postgrade Medical Journal 2007. Mar, 83 (977): 187-91.
13. David C. Whitcomb. *Acute pancreatitis*. The New England Journal of Medicine. 2006, May. 354: 2142-2150.
14. Francesco Ricci, Gabriele Castaldini, Giovanni de Manzoni, Giuseppe Borzellino, Luca Rodella, Renzo Kind, Claudio Cordiano. *Treatment of Gallstone Pancreatitis: Six-year Experience in a Single Centre*. World Journal of Surgery. 2002, January. 26, 85-90.

15. Günay Gürleyik, Seyfi Emir, Gamze Kiliçoğlu, Alper Arman, Abdullah Sağlam. *Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score, and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis*. JOP. J Pancreas. 2005; 6 (6): 562-567.
16. Raffaele Pezzilli, Lorenzo Fantini. *The Imaging Assessment of the Severity of Acute Pancreatitis May Change the Near Future*. JOP. J Pancreas. 2005; 6 (5): 467-469.
17. Pandol SJ, Raraty M. *Pathobiology of alcoholic pancreatitis*. Pancreatology. 2007; 7 (2-3): 105-14.
18. J Darío Casas, Rocío Díaz, Gracia Valderas, Antonio Mariscal, Patricia Cuadras. *Prognostic Value of CT in the Early Assessment of Patients with Acute Pancreatitis*. American Journal of Radiology. 2004, March. 182: 569-574.
19. Miguel Pérez-Mateo. *How We Predict the Etiology of Acute Pancreatitis*. JOP. J Pancreas 2006; 7 (3): 257-261.
20. Raúl Sánchez-Lozada, Ana Vanesa Acosta-Rosero, Oscar Chapa-Azuela, Luis Mauricio Hurtado-López. *Etiología como determinante de severidad en la pancreatitis aguda*. 2003. Gaceta Médica Mexicana vol 139. N° 1. 27-31.
21. F Kalkfarentzos, J Kehagias, N Mead, K Kokkins, CA Gogos. *Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial*. 1997. British Journal of Surgery, 84, 1665-1669.
22. ACJ Windsor, S Kanwar, AGK Li, E Barnes, JA Guthrie, JI Spark, F Welsh, PJ Guillou, JV Reynolds. *Compared with parenteral nutrition, enteral*

- feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis.* 1998. *Gut*; 42: 431-435.
23. JJ Powell, JT Murchison, KCH Fearon, JA Ross, AK Siriwardena. *Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis.* 2000. *British Journal of Surgery*, 87, 1375-1381.
24. Niels G Venneman, Willem Renooij, Jens F Rehfeld, Gerard P vanBerge-Henegouwen, Peter MNYH Go, Ivo AMJ Broeders, Karel J van Erpecum. *Small Gallstones, Preserved Gallbladder Motility, and Fast Crystallization Are Associated With Pancreatitis.* 2005, April. *Hepatology* 738-746.
25. Wilson C, Health DI, Imrie CW. *Prediction of Outcome in Acute Pancreatitis: A Comparative Study of APACHE II, Clinical Assessment and Multiple Factor Scoring Systems.* 1990, *British Journal of Surgery*; 77: 1260-1264.
26. Bradley el III. *Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta 1992. Clasificación de la pancreatitis aguda basada en la clínica. Conferencia de Consenso Atlanta 1992.* *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
27. UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis. *Gut* 2005; 45: 1-9.
28. E Maraví Poma, I Jimenez Urra, J Gener Raxach. *Recomendaciones de la 7ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva.* *Medicina Intensiva*, 2005; 29 (5): 279-304.

29. Christos Dervenis. *Assessment of Severity and Management of Acute Pancreatitis Based on the Santorini Consensus Conference Report*. JOP. J Pancreas 2000; 1 (4): 178-182.
30. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Wong WM, Chan AO, Ng M, et al. *The role of cholecystectomy in reducing recurrent gallstone pancreatitis*. 2004, Endoscopic; 36: 206-11.
31. Kevin Sargen, Andrew N Kingsnorth. *Management of Gallstone Pancreatitis: Effects of Deviation from Clinical Guidelines*. 2001, JOP. J Pancreas; (5): 317-322.
32. Antonio Carnovale, Pier Giorgio Rabitti, Gianpiero Manes, Pasquale Esposito, Loredana Pacelli, Generoso Uomo. *Mortality in Acute Pancreatitis: Is It an Early or a Late Event?* 2005, JOP: J Pancreas; 6 (5): 438-444.
33. Raffaele Pezzilli, Lorenzo Fantini, Antonio Maria Morselli-Labate. *New Approaches for the Treatment of Acute Pancreatitis*. 2006, JOP. J Pancreas; 7 (1): 79-91.
34. Sheung-Tat Fan, Edward Lai, Francis Mok, Chung-Mau Lo, Shu-Sen Zheng, John Wong. *Early Treatment of Acute Biliary Pancreatitis by Endoscopic Papillotomy*. The New England Journal of Medicine. 1993, January. Vol 326 (4): 228-232.
35. Ulrich R Fölsch, Rolf Nitsche, Rainer Lüdtkke, Reinhard A Hilgers, Werner Creutzfeldt. *Early ERCP and Papillotomy Compared with Conservative Treatment for Acute Biliary Pancreatitis*. The New England Journal of Medicine. 1997, January. Vol 336 (4): 237-242.

36. Kim YS, Lee BS, Kim SH, Seong JK, Jeong HY, Lee HY. *Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis?* World J Gastroenterol. 2008 Apr 21;14(15):2401-5.
37. Odinkova IV, Sung KF, Mareninova OA, Hermann K, Gukovsky I, Gukovskaya AS. *Mitochondrial mechanisms of death responses in pancreatitis.* J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23 Suppl 1:S25-30.
38. Rickes S, Uhle C, Kahl S, Kolfenbach S, Mönkemüller K, Effenberger O, Malfertheiner P. *Echo-enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis.* Gut 2006; 55: 74 - 8.
39. Luciano Casal, Julio Meana, Carlos M. Karatanasópuloz, Dr. Juan P. Casal, Dr. Juan I. Casal. *Pancreatitis aguda: revisión.* Revista de posgrado de la VIa Càtedra de Medicina. N° 112. Febrero de 2002; 5-20.
40. Teng RI, Tsau YK, Chang MH, Lee CY, Chen CL. *An autopsy case of Reye's syndrome associated with acute pancreatitis, acute renal failure and disseminated intravascular coagulopathy.* Journal of the Formosan Medical Association. 1990 Oct;89(10):887-91.
41. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Pearson RK, Clain JE, Topazian MD, Levy MJ, Petersen BT. *The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis.* Pancreatology 2008; 3 (3): 265-70.
42. Duarte-Rojo A, Sosa-Lozano LA, Saúl A, Herrera- Cáceres JO, Hernández-Cárdenas C, Vazquez-Lamadrid J, Robles-Díaz G. *Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010 July; 32 (2): 244-53.

43. Evans AC, Papachristou GI, Whitcomb DC. *Obesity and the risk of severe acute pancreatitis*. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2010 June; 56 (2): 169-79.
44. Franco-Pons N, Gea-Sorlí S, Closa D. *Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis*. *The Journal of Pathology* 2010 June; 221 (2): 175-82.
45. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13^a Edición. Madrid-España. Editorial Mosby Doyma, 1995; Vol II: 231-240.
46. Gento Peña E, Martín de la Torre E, Miján de la Torre A. *Nutrición artificial y pancreatitis aguda: revisión y actualización*. *Nutrición Hospitalaria* 2007; 22 (1): 25-37.
47. Oller B, Armengol M, De Castro J, Iglesias C, Gener J, Inaja L, Salas M, Salva JA. *Correlación de etiología y severidad en una serie de 506 casos de pancreatitis aguda*. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1989 Diciembre; 76 (6 Pt 2): 640-4.
48. Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, Roca J, Gener J, Rodríguez N, Del Moral P, Moreno P. *Specific prognosis factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis*. *Digestology Surgery* 1999; 16 (2): 125-129.
49. Masahiko Hirota, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Koichi Hirata, Toshihiko Mayumi, et al. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis*. *J Hepatobiliary Pancreatology Surgery* (2006) 13:33-41.
50. Ramia Ángel, JM; et al. *Pancreatitis aguda grave con neumoperitoneo y retroneumoperitoneo*. *Cir Esp* 2009; 86: 181-2.

51. Charles F. Frey; Hong Zhou, Danielle J. Harvey and Richard H. White. *The Incidence and Case-fatality Rates of Acute Biliary, Alcoholic and Idiopathic Pancreatitis in California, 1994-2001*. *Pancreas* Nov 2006; 33 (4): 336-44.
52. Dr. Alfredo Scelza. Prof. Oscar Balboa. *Pancreatitis Aguda*. Clínica Quirúrgica 3. Hospital Maciel. www.mednet.org.uy
53. Maraví Poma, Enrique. *Hoja de ruta clínica de la Pancreatitis Aguda. Manejo integral en el hospital (Clinical Pathways)*. Febrer de 2010.
54. Manik Sharma, MD; Debabrata Banerjee, MD; Pramod K Grag, MD. *Characterization of Newer Subgroups of Fulminant and Subfulminant Pancreatitis Associated With a High Early Mortality*. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102: 2688-2695.
55. CD Johnson, M Abu-Hilal, members of the British Acute Pancreatitis Study Group. *Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis*. *Gut* 2004; 53: 1340-1344.
56. Ake Andrén Sandberg, Anders Borgström. *Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible?* *JOP. J Pancreas* 2002; 3 (5): 116-125.
57. L.A. Lujano Nicolás, J.L. Pérez Hernández, E.G. Duran Pérez, A.E. Serralde Zuñiga. *Correlación entre criterios clínicos, bioquímicos y tomográficos para evaluar la gravedad de la pancreatitis aguda*. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2010. Vol. 102 N°6. 376-380.
58. Seiki Kiriya, Toshifumi Gabata, Tadahiro Takada, Koichi Hirata, Masahiro Yoshida. *New diagnostic criteria of acute pancreatitis*. *JPN Guidelines 2010*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2010) 17: 24-36.
59. R. Pezzilli, A. Zerbi, V. Di Carlo, C. Bassi, G.F. Delle Fave and the working group of the Italian Associations for the Study of the Pancreas

- on Acute Pancreatitis. *Practical Guidelines for Acute Pancreatitis*. Pancreatology 2010; 10:523-535.
60. I. Poves Prim, J. Fabregat Prous, F.J. Garcia Borobia, R. Jorba Martí, J. Figueras Felip and E. Jaurrieta Mas. *Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis*. Revista de Enfermedades Digestivas. Vol. 96. Nº 10, 2004. 705-713.
61. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology 1990; 174: 331-336.
62. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich D. *Acute pancreatitis: prognostic value of CT*. Radiology 1985; 156: 767-772.
63. Johnson CD, Sthefens D, Saar M. *CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatitis necrosis*. AJR 1991; 156: 93-95.
64. Hans G Berger, Bettina M Rau. *Severe acute pancreatitis: Clinical course and management*. World J Gastroenterol 2007 October 14; 13 (38): 5043-5051.
65. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, et al. *Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response*. Pancreatoloty 2006; 6: 279-85.
66. Martínez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, et al. *Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an update meta-analysis*. Pancreatology 2006; 6: 206-9.
67. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. *The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study*. Gut 2008; 57: 1698-1703.

68. Thomas L. Bollen, Vikesh K. Singh, Rie Maurer, Kathryn Repas, et al. *Comparative Evaluation of the modified CT severity score index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis*. AJR 2011; 197: 386-392.
69. Leung TK, Lee CM, Lin SY, et al. *Balthazar computed tomography severity index es superior to Ranson criteria and APACHE II scoring sistem in predicting acute pancreatitis outcome*. World J Gastroenterol 2005; 11: 6049-6052.
70. Rupjyoti Talukdar and Santhi Swaroop Vege. *Classification of the severity of acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2011. Doi: 10.1038/ajg.2011.114.
71. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. *Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome*. J Clin Gastroenterology 2003; 36: 253-260.
72. Triantopoulou C, Lytras D, Maniatis P, et al. *Computed tomography versus Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score in predicting severity of acute pancreatitis*. Pancreas 2007; 35: 238-242.
73. Vriens PW, van de Linde P, Slotema ET, Warmer-dam PE, Breslau PJ. *Computed tomography severity index in an early prognostic tool for acute pancreatitis*. J Am Surg 2005; 201: 497-502.
74. Ju S, Chen F, Liu S, Zheng K, Teng G. *Value of CT and clinical criteria in assessment of patients with acute pancreatitis*. Eur J Radiol 2006; 57:102-107.
75. Koenraad J Morteale, Walter Wiesner, Lisa Intriere, Shridhar Shankar, et al. *A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome*. AJR 2004; 183: 1261-1265.
76. BC Koo, A Chinogureyi, AS Shaw. *Imaging acute pancreatitis. Review article*. The British Journal of Radiology 2010; 83: 104-112.

77. Panu Mentula, Piia Hienonen, Esko Kemppainen, Pauli Puolakkainen, Ari Leppaniemi. *Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis*. Arch Surg 2010; 145 (8): 764-769.
78. Vikesh K Singh, Bechien U Wu, Thomas L. Bollen, Kathryn Repas, Rie Maurer, Richard S. Johannes et al. *A prospective evaluation of the bedside in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate makers of severity in acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2009; 104: 966-971.
79. Santhi Swaroop Vege, Timothy B Gardner, Suresh T Shari et al. *Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis"*. Am J Gastroenterol 2009; 104: 710-715.
80. Talukdar R, Swaroop Vege S. *Early management of severe acute pancreatitis*. Curr Gastroenterol Rep 2011 Apr; 13 (2): 123-30.
81. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. *Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Cochrane Database Syst Rev 2010 May 12 (5): CD002941.
82. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD et al. *The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited*. Br J Surg 2008; 95 (1): 6-21.
83. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, Xia Q. *Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: result of a randomized controlled trial*. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 736-42.
84. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. *Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol. 2008; 103 (1): 104-110.

85. Wittau M, Scheele J, Gölz I, Henne-Bruns D, Isenmann R. *Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience*. Hepatogastroenterology 2010; 57 (102-103): 1300-4.
86. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. *The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis*. Pancreas 2007; 34 (4): 399-404.
87. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. *Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necrosis*. Pancreas 2005; 30 (3): 195-9.
88. Calculli L, Fiscaletti M, Pezzilli R, Casadei R, Fontini L, Zanini N, Gavelli G. *Comparative study between Balthazar computed tomography severity index and Mortelle modified computed tomography severity index for the assessment of acute pancreatitis*. JOP Pancreas (on line) 2006; 7 (5 suppl): 524-525.
89. British Society of Gastroenterology: *United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis*. Gut 1998; 42: S1-13.
90. Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A. *Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis*. Am J Surg 1988; 155: 767-772.
91. Rotman N, Chevret S, Pezet D, et al. *Prognostic value of early computed tomographic scans in severe acute pancreatitis*. J Am Coll Surg 1994; 179: 538-44.
92. Lucio Gullo, Marina Migliori, Attila Oláh, Gyula Farkas, Philippe Levy, Constantine Arvanitakis, Paul Lankisch and Hans Beger. *Acute pancreatitis in five European countries: ethiology and mortality*. Pancreas 2002; 3: 223-227.

93. Michael J Goldacre, Stephen E Roberts. *Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality*. BMJ 2004; 328: 1466-9.
94. Waldemar Uhl, Rainer Isenmann, Gaudenz Curti, Rainer Vogel, Hans G Berger and Markus W Büchler. *Influence of ethiology on the course and outcome of acute pancreatitis*. Pancreas 1996; 13 (4): 335-343.
95. Petrov MS, Windsor JA. *Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense?* Am J Gastroenterol 2010; 105: 74-6.
96. Isenmann R, Rau B, Beger HC. *Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup*. Pancreas 2001; 22: 274-8.
97. Acute pancreatitis classification working group. *Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis*. April 9, 2008.
98. MG Baselink, HC van Santvoort, MA Boermeester et al. *Timing and impact of infections in acute pancreatitis*. British Journal of Surgery 2009; 96: 267-273.
99. Georgios I, Papachristou MD, Dionysios J Papachristou et al. *Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. American Journal of Gastroenterology 2006; 101: 2605-2610.
100. CD Johnson, SKC Toh, MJ Campbell. *Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis*. Pancreatology 2004; 4:1-6.
101. Peter A Banks, Martin L Freeman and Practise Parameters Committee of American College of Gastroenterology. *Practise guidelines in acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379-2400.

102. Jose Manuel Hidalgo Rosas, Salvador Navarro Soto, Javier Serra Aguacil et al. *Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis*. *Surgery* 2007; 141: 173-8.
103. Sylvia Siebig, Igors Iesalnieks, Tanja Bruennler et al. *Recovery from respiratory failure after decompression laparotomy for severe acute pancreatitis*. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (35): 5467-5470.
104. Bechien Wu and Darwin Conwell. *Education practise. Acute pancreatitis part I: approach to early management*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8:0410-416.
105. Douglas G Adler, Suresh T Chari, Tamela J Dahl, et al. *Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 98-03.
106. Arif A Khan, Dilip Parekh, Young Cho et al. *Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission*. *Arch Surg* 2002; 137: 1136-1140.
107. Paul Georg Lankisch, Sabine Burchard-Reckert, Mechthild Petersen et al. *Ethiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis*. *Pancreas* 1996; 13 (4): 344-349.
108. Pedro Póvoa. *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis*. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.
109. Srdan Novovic, Anders Moller Andersen, Annette Kjaer Ersbell, et al. *Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced acute pancreatitis. A prospective study*. *JOP. J Pancreas* 2009; 10 (3): 256-262.

110. G Garcea, B Jackson, CJ Pattenden, SL Ong, CP Neal, AR Dennison, DP Berry. *Progression of early warning scores (EWS) in patients with acute pancreatitis: a re-evaluation of a retrospective cohort of patients.* Postgrad Med J 2008; 84: 271-275.
111. J Werner, S Feuerbach, W Uhl, MW Büchler. *Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care.* Gut 2005; 54: 426-436.
112. Jai Dev Wig, Kishore Gurumoorthy, Subramanya Bharathy et al. *Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis.* JOP. J Pancreas 2008; 10 (3): 271-275.
113. Enrique de-Madaria, Gema Soler-Sala, Jose Sanchez-Payá et al. *Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study.* Am J Gastroenterol advance online publication, 30 August 2011; doi:10.1038/ajg.2011.236.
114. Thomas Foitzik, Kai Mithöfer, Mary Jane Ferraro et al. *Time course of bacterial infection of the pancreas and its relation to disease severity in a rodent model of acute necrotizing pancreatitis.* Annals of Surgery 1994; 220 (2): 193-198.
115. Chris Forsmark, John Baillie. *AGA Institute Technical Review on acute pancreatitis.* Gastroenterology 2007; 132: 2022-2044.
116. Maraví-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F et al. *Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin.* Intensive Care Med. 2003 Nov ; 29 (11): 1974-80.

