

Cirujano General

Volumen
Volume 25

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2003

Artículo:

Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Cirugía General, A. C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Medigraphic.com

Mecanismos fisiopatogénicos de la pancreatitis aguda

Physiopathogenic mechanisms of acute pancreatitis

Dr. Isauro Gutiérrez Vázquez,

Dr. Arturo Domínguez Maza,

Dr. José de Jesús Acevedo Mariles

Resumen

Propósito: Análisis de la bibliografía sobre los principales aspectos de la fisiopatología de la pancreatitis aguda.

Obtención de los datos: Revisión de la literatura médica en idioma inglés de 1997 a 2002 (60 citas seleccionadas).

Selección de los estudios: Se seleccionaron los artículos más relevantes relacionados con la fisiopatología de la pancreatitis aguda.

Extracción de los datos: Se revisó la literatura médica internacional durante el periodo comprendido de 1997 a 2002 de los estudios de investigación sobre diversos aspectos de la fisiopatología de la pancreatitis aguda. Se utilizó la base de datos MEDLINE del Sistema MEDLARS.

Resultados: La fisiopatología es compleja y no totalmente entendida. Independientemente de la etiología, se cree que el evento inicial es la lesión de la célula acinar mediante la activación intra-acinar de zimógenos inactivos a su forma activa. En los últimos 10 años, se ha investigado el papel de las múltiples vías involucradas en la fisiopatología de la pancreatitis aguda que incluyen al sistema inmune, citocinas, especies reactivas de oxígeno y alteraciones de la microcirculación que llevan al daño local y sistémico.

Conclusión: La pancreatitis aguda es una enfermedad de gravedad variable. Su fisiopatología sigue sin comprenderse completamente, a pesar de los conocimientos actuales sobre la activación intra-

Abstract

Objective: Analysis of the bibliography on the main aspects of the pathophysiology of acute pancreatitis.

Data collection: Review of the medical literature in English from 1997 to 2002 (60 references were chosen).

Selection of studies: The most relevant articles regarding the pathophysiology of acute pancreatitis were chosen.

Data extraction: The international medical literature from 1997 to 2002 was reviewed covering research articles on diverse aspects of the pathophysiology of acute pancreatitis. The MEDLINE database from the MEDLARS System was used for this purpose.

Results: The pathophysiology of this disease is complex and not well understood yet. Independently from its etiology, it is believed that the initial event corresponds to a lesion of the acinar cells due to intra-acinar activation of inactive zymogens to their active forms. In the last ten years, the role of the diverse pathways involved in the pathophysiology of acute pancreatitis has been investigated, including the immunological system, cytokines, oxygen reactive species, as well as alterations in the microcirculation that lead to local and systemic damage.

Conclusion: Acute pancreatitis is a disease with variable degrees of severity. Its pathophysiology is still not understood completely despite the current knowl-

De la División de Urgencias y Áreas Críticas del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" México, D.F.

Recibido para publicación: 30 de agosto de 2002.

Aceptado para publicación: 30 de septiembre de 2002.

Correspondencia: Dr. Isauro Gutiérrez Vázquez Hospital General "Dr. Manuel Gea González" Calzada de Tlalpan No. 4800, Colonia Toriello Guerra, C.P. 14000, México, D.F.

Teléfono: 56 66 65 21 Fax: 55 28 42 28.

cinar del tripsinógeno, la producción de citocinas inflamatorias por la misma célula acinar, las alteraciones en la microcirculación con el descubrimiento reciente de la producción local de renina-angiotensina y los efectos de especies reactivas de oxígeno.

Palabras clave: Pancreatitis, citocinas, microcirculación, marcadores séricos, pronóstico, tratamiento.
Cir Gen 2003;25: 95-102

edge on the intra-acinar activation of trypsinogen, alterations in microcirculation as evidenced by the recent discovery of a local rennin-angiotensin system in the pancreas, and the effects of oxygen reactive species.

Key words: Pancreas, pancreatitis, cytokines, microcirculation, pathophysiology.
Cir Gen 2003;25: 95-102

Introducción

La pancreatitis aguda es una entidad clínica relativamente frecuente, con una incidencia anual de 10-20 casos/por millón de habitantes.¹ Clínicamente puede ser leve o grave, siendo la forma grave el resultado de necrosis glandular pancreática, con un 25% de mortalidad.²

El diagnóstico generalmente se establece cuando hay dolor abdominal asociado a elevación en los niveles séricos de amilasa y lipasa; sin embargo, hasta un 20% de los pacientes tienen concentraciones séricas de estas enzimas en rangos normales.³ Los pacientes con incrementos leves (2 a 3 veces del límite superior normal) pueden desarrollar pancreatitis grave, especialmente en la etiología alcohólica donde la amilasa se ha observado se eleva menos.⁴ En la pancreatitis biliar además de amilasa y lipasa, pueden ocurrir alteraciones en la alanino-aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.⁵ A mediados de la década pasada la concentración urinaria de tripsinógeno y del péptido de activación del tripsinógeno (TAP, por sus siglas en inglés) mostraron mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico a diferencia de las concentraciones séricas de amilasa/lipasa.³ La proteína 1-asociada a pancreatitis se encuentra elevada en el alcoholismo crónico sin evidencia de signos clínicos de pancreatitis aguda.⁶

La fisiopatología de la enfermedad incluye la activación y liberación de enzimas pancreáticas en el intersticio con autodigestión pancreática y disfunción orgánica múltiple por extensión de los mediadores inflamatorios del páncreas. Debido a la inaccesibilidad del páncreas humano durante los estadios tempranos de la pancreatitis, la mayor parte de los conocimientos surgen de modelos experimentales en roedores. No obstante, se carece de un conocimiento completo de los mecanismos que llevan a la pancreatitis aguda.⁷

Fisiopatología

El páncreas es un órgano importante en el proceso digestivo al producir zimógenos en los acini pancreáticos, que fluyen por el conducto pancreático hacia el duodeno, donde el tripsinógeno se convierte a tripsina por la acción de las enterocinasas. Las principales proteasas son la tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasa. El jugo pancreático también es rico en bicar-

bonato y cloro.⁷ Otras enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, nucleasas) son secretadas en forma activa. Entre las principales lipasas están la triacilglicerol hidrolasa y la fosfolipasa A2.⁸

La secreción pancreática es regulada por señales neurohumorales, la colecistocinina regula la secreción de células ductales y ambas se producen en la mucosa duodenal. Otros agonistas que también estimulan la secreción de células acinares son la acetilcolina, gastrina, sustancia P y péptido vasointestinal (VIP).^{3,8,9}

Los mecanismos protectores para evitar mayor activación de tripsinógeno incluyen un pH intracelular alto, un inhibidor de tripsina que se almacena en gránulos para evitar la actividad de la tripsina en la célula acinar, además de inhibidores sistémicos como alfa-1-antitripsina, antiqumotripsina e inhibidor de estearasa C1 del complemento.¹⁰

Eventos iniciales en pancreatitis aguda

La secreción normal pancreática se modifica durante la pancreatitis, las enzimas digestivas normalmente se almacenan en gránulos de zimógenos y las hidrolasas en vacuolas. Durante el inicio de la pancreatitis ambas se co-localizan en la membrana apical para ser secretadas juntas en la célula acinar.^{3,7,8,11} La hidrolasa lisosomal catepsina B activa al tripsinógeno para formar tripsina, la cual es la responsable de activar el resto de las enzimas pancreáticas.⁷

La hipótesis de la activación prematura intra-acinar está apoyada también por estudios clínicos en la pancreatitis humana hereditaria que demuestran una mutación en el gen del tripsinógeno, en la cual no se inhibe su activación.^{5,7,11} El TAP es la región N terminal del péptido que se libera de la activación del tripsinógeno a tripsina³ y se ha encontrado en vacuolas junto con la catepsina B, lo que indica también su co-localización.⁷ La **figura 1** muestra la activación intra-acinar. Un estudio demostró que la retrodifusión del tripsinógeno (al polo basal, no al apical) se asocia con daño intersticial que evoluciona a hemorragia pancreática.¹²

El calcio es requerido para permitir la estimulación normal de la célula acinar por la colecistocinina y acetilcolina, siendo liberado este ion desde el retículo endoplásmico. El calcio se ha implicado en la patogéne-

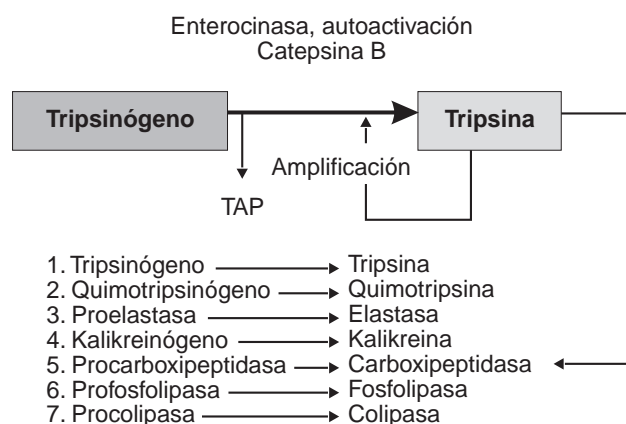


Fig. 1. Muestra la activación del tripsinógeno a tripsina, y al resto de enzimas activadas por la misma tripsina. La enterocinasa es la vía normal en la luz intestinal, la autoactivación ocurre dentro de la misma célula acinar.

sis de la pancreatitis aguda.¹³ Raraty et al. han demostrado el vínculo entre señalizaciones del calcio y la activación de tripsina dentro de la célula acinar, al encontrar que los receptores de colecistocinina activan además del inositol- trifosfato (IP3), que es el segundo mensajero presente en la mayoría de las células, a otros dos mensajeros el ácido Nicotínico Adenina Di nucleótido Fosfato (NAADP) y el Adenosina-5'-Difosfato-Ribosa cíclico (cADPR), que se encuentran en las células pancreáticas, los cuales liberan más calcio del retículo endoplásmico (**Figura 2**).¹⁴ Otro estudio con células pancreáticas de ratas muestra la importancia del calcio en la activación temprana de la

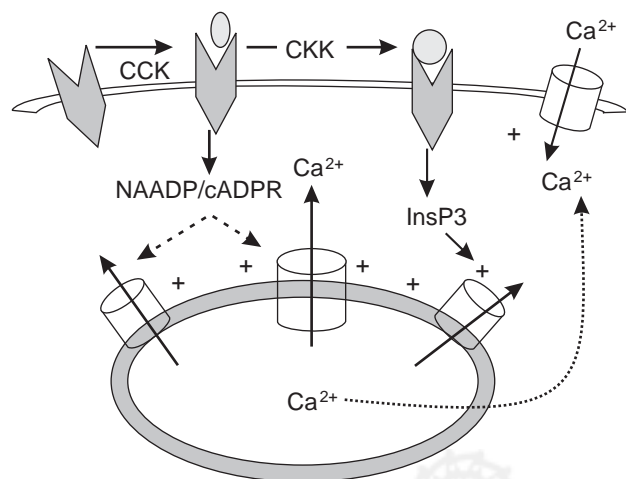


Fig. 2. Muestra la unión de colecistocinina (CCK) con sus receptores, estímulo que dispara a segundos mensajeros como son el inositol trifosfato (InsP3), y los recientemente descubiertos (NAADP/cADPR) los cuales liberan Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico, y a su vez también activan canales de Ca²⁺ en la membrana de la célula acinar, reacción que se ha implicado en la patogénesis de la pancreatitis aguda.

tripsina, la cual es dependiente de las oscilaciones en la concentración citoplásmica de este ion.¹⁵

Normalmente, la célula tiene mecanismos que cuidadosamente separan los compartimentos de membrana. Por ejemplo, los gránulos secretores son dirigidos hacia la porción apical de la célula, en tanto que pequeñas vesículas endocíticas pueden ir al depósito basal, ambos mediante la vía de la fosfoinositide-3-cinasa (PI3K) que es la vía principal de tráfico de vesículas. En la pancreatitis se ha involucrado a la PI3K en la colocalización de enzimas pancreáticas en la membrana apical.¹⁶ Se ha observado que la inhibición de la PI3K por la worttmanina, reduce la activación de tripsina y la gravedad de la pancreatitis.¹⁷ Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la PI3K puede ser de utilidad clínica, pero se requiere de más estudios.^{16,17}

Citocinas pancreáticas

La producción de citocinas y quimocinas por las células acinares del páncreas se ha reconocido recientemente como la primera señal requerida para el reclutamiento de células inflamatorias hacia el páncreas durante el inicio de la pancreatitis aguda.¹⁸ El daño de la célula acinar es seguida de una cascada proinflamatoria que lleva a la necrosis pancreática, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y a la disfunción de órganos distantes.¹⁹ Las quimocinas ("chemokines": chemoattractant cytokines) se relacionan a citocinas altamente conservadas con propiedad de quimiotaxis que orquestan la migración de los leucocitos a sitios de inflamación.²⁰

Durante la pancreatitis aguda experimental, las citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina 1 β (IL-1 β) y la quimocina proteína 1-quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) regulan a la alta su mRNA en el páncreas, mediante la vía de señalización intracelular p38MAPK (Protein-Cinasa Activada por Mitógeno p38) junto con el FN-kB (Factor Nuclear-kB) que se une al DNA para expresar el mRNA.²¹⁻²³ Las principales células inmunes residentes en el páncreas son los macrófagos y en menor proporción los linfocitos T.¹⁹ La producción de citocinas y quimocinas en las células acinares activa a estas células inmunes, produciendo más interleucinas y quimocinas que atraen leucocitos polimorfonucleares (PMNs), monocitos y linfocitos, perpetuando así el daño local y la respuesta sistémica.^{24,25}

Los linfocitos CD4 auxiliares (Th 1) producen las citocinas proinflamatorias que causan daño tanto a nivel local como sistémico.²⁶ El D40 es un receptor que pertenece a la familia de receptores del FNT- α que se encuentra en los linfocitos T y que induce la producción de citocinas y quimocinas al unirse a su ligando CD40L. Además, su bloqueo ha demostrado que disminuye el daño pancreático.²⁷

El factor activador plaquetario o PAF es producido por una variedad de células que incluyen los macrófagos, monocitos, PMNs, plaquetas y el endotelio. Recluta células inflamatorias que liberan citocinas, lo cual amplifica la reacción inflamatoria. Se ha demostrado

además que induce la producción de amilasa por las células acinares.^{28,29}

La sustancia P tiene efectos inflamatorios al unirse a su receptor neurocinina-1 o NK1R, y en modelos experimentales en ratas se ha encontrado un aumento de la sustancia P en las células acinares, así como una mayor expresión del receptor NK1R. Estudios en ratas con deficiencia genética del receptor han mostrado una disminución en la agregación de PMNs y en el daño pulmonar asociado, por lo que se ha especulado que la sustancia P agrava el daño de la célula acinar con el subsiguiente incremento de mediadores proinflamatorios liberados desde el páncreas.³⁰

Efectos sistémicos de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios

Después de la activación temprana del tripsinógeno con daño a la célula acinar y producción de citocinas por el páncreas, la pancreatitis puede evolucionar a la respuesta sistémica inflamatoria y disfunción orgánica múltiple que conlleva a una morbilidad y mortalidad alta.³¹ Debido a que la respuesta inflamatoria empieza en el páncreas y que se ha demostrado que la fosfolipasa A2 pancreática inicia la lesión pulmonar, se pensó que se trataba de una respuesta sistémica diferente conocida como Pancreatitis Inflammatory Response Syndrome (PIRS). Sin embargo, se ha comprobado que esta respuesta no es diferente al de otras patologías.²⁹

Empiezan a comprenderse los efectos que la inflamación pancreática ejerce sobre órganos distantes. Las investigaciones sobre el papel de los macrófagos residentes del páncreas en la atracción y activación de neutrófilos, reclutamiento de linfocitos T y B han dado evidencia de un equilibrio entre citocinas proinflamatorias como FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y citocinas antiinflamatorias como IL-10, IL-1ra (receptor antagonista de IL-1 β) en esta enfermedad inflamatoria.³² La concentración elevada de IL-10 en plasma en relación con IL-6 e IL-8 se asocia con mejoría en los resultados clínicos en pacientes con pancreatitis aguda. Los niveles disminuidos de IL-10 en relación con IL-6 e IL-8 son características de la pancreatitis grave, observándose esta respuesta sobre todo al quinto día de la enfermedad, lo que indica el desequilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.³³

La IL-18, anteriormente llamada Factor de Inducción de Interferón- γ , es una citocina proinflamatoria de los linfocitos Th1 que tiene la habilidad de inducir la producción de interferón- γ . Existe evidencia reciente que la caspasa-1 (antes llamada enzima de conversión de IL-1 β) actúa sobre el precursor de IL-1 β favoreciendo su forma activa, implicada así esta caspasa-1 en la gravedad de la pancreatitis aguda.³⁴

La proteína 1-asociada a pancreatitis es una proteína reactante de fase aguda que tiene la propiedad de defensa durante la pancreatitis aguda e impide la progresión de respuesta inflamatoria sistémica y necrosis pancreática. Queda aún por esclarecer el papel protector de esta proteína de fase aguda y de otros reactantes.³⁵ El **cuadro I** muestra ambos tipos de citocinas.

Cuadro I.
Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias involucradas en la fisiopatología y pronóstico de la pancreatitis aguda.

Proinflamatorias	Antiinflamatorias
1. FNT- α	sFNT- α *
2. IL-1 β	IL-1ra
3. IL-6	IL-10
4. IL-8	
5. IL-18	

*sFNT- α indica antagonista soluble del FNT- α .

Papel de la fosfolipasa A2

Entre las enzimas liberadas durante la pancreatitis aguda, la fosfolipasa es una de las de mayor relevancia. La tipo 1 se origina en el páncreas y la tipo 2 es un reactante de fase aguda. La fosfolipasa induce daño celular al convertir la lecitina de la membrana celular en lisolecitina, que es un compuesto más tóxico. Al actuar sobre los fosfolípidos daña el surfactante pulmonar, lo que produce la falla pulmonar observada en la pancreatitis.⁷

Papel de las especies reactivas de oxígeno

Los radicales libres de oxígeno se han implicado como un factor importante en la patogénesis y progresión de la pancreatitis aguda, al atacar directamente lípidos y proteínas de las membranas biológicas e indirectamente sobre la cascada del ácido araquidónico. Inducen la producción de tromboxano, el cual disminuye la circulación por sus efectos vasoconstrictores y de agregante plaquetario. También producen leucotrieno B₄, el cual promueve la activación de leucocitos con descarga de enzimas lisosomales.^{36,37} Los marcadores de daño oxidativo incluyen: disminución del alfa-tocoferol, proteínas carbonilo que indican oxidación de proteínas, ácido tiobarbitúrico reactivo indicando oxidación de lípidos y la mieloperoxidasa de los neutrófilos. Estos marcadores también se han asociado a la gravedad de la pancreatitis.³⁸

Alteraciones de la microcirculación

El páncreas tiene una gran susceptibilidad a la hipoperfusión y a la isquemia, y se han observado anomalías en la microcirculación durante la pancreatitis aguda. En modelos experimentales de pancreatitis inducida por sales biliares, Kuster et al. encontraron vasoconstricción arteriolar seguida de vasodilatación al restablecer la perfusión, e interesantemente un aumento en las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales en las vénulas postcapilares.⁷

Las endotelinas (ET) fueron descritas por primera vez en 1988 y en el páncreas existen receptores para ET 1.³⁹ Las ET se han asociado con alteraciones de la microcirculación, daño a la célula e inflamación. La ET-

2 tiene efectos pronunciados sobre la acumulación post-capilar de leucocitos en comparación a la ET-1, la cual tiene efectos sobre la microcirculación.⁴⁰ En la pancreatitis aguda grave con extravasación colónica, se ha observado que la ET-1 aumenta la permeabilidad vascular presumiblemente al incrementar la presión hidrostática, reforzando la transferencia de líquido al espacio extravascular o por alteraciones del citoesqueleto con afectación de las uniones de células interendoteliales. El bloqueo con antagonistas de ET-1 disminuye las alteraciones de la permeabilidad colónica.⁴¹

Recientemente, se ha observado la producción local de renina-angiotensina en el páncreas tanto en animales como en humanos. Los receptores de angiotensina y angiotensinógeno inducen inflamación y regulación de la microcirculación en el páncreas y a su vez pueden contribuir al daño celular pancreático por medio de vasoconstricción, estasis venosa y disminución de la tensión de oxígeno.⁴²

Alteraciones pulmonares

Como se comentó, la lesión pulmonar es iniciada por la fosfolipasa A2 y las citocinas inflamatorias. El FNT- α y la IL-1 β propagan una cascada compleja de eventos entre la vasculatura de los tejidos y las células inflamatorias, con producción de selectinas y moléculas de adhesión celular conocidas como ICAM.⁴³ La familia de las selectinas son glicoproteínas o moléculas de adhesión celular (P-selectina, E-selectina,) expresadas en la superficie endotelial y la L-selectina se expresa sobre la superficie de los neutrófilos facilitando la activación de leucocitos, su adhesión y migración.^{44,45} La ICAM-1 es una proteína inducible sobre la superficie endotelial y es un contrarreceptor para el antígeno-1-asociado a linfocitos o CD11a/CD18b, y para macrófagos CD11b/18. Esta interacción es el principal determinante de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales facilitando la trasmigración de leucocitos hacia sitios de inflamación.^{45,46} El bloqueo de ICAM-1 mediante anticuerpos disminuye la gravedad de la lesión pulmonar aún en presencia de pancreatitis grave.⁴⁷ El bloqueo del mitógeno p38 disminuye la lesión pulmonar al atenuar la producción de citocinas inflamatorias activadas desde el páncreas.⁴⁸

Papel de la apoptosis

El grado de inflamación y necrosis parece depender del reclutamiento de neutrófilos que cambian el proceso de apoptosis al de necrosis. La alimentación de ratas con soya cruda a manera de inducir apoptosis ha demostrado una protección contra la pancreatitis inducida por ceruleína (análogo de la colecistocina), surgiendo el concepto de manejo farmacológico para inducir apoptosis en pancreatitis temprana.⁴⁹ En la **figura 3** se resumen los aspectos fisiopatológicos comentados.

Gravedad y marcadores séricos

Varios sistemas pronósticos de gravedad en pancreatitis aguda resultan útiles, tales son los criterios de

Ranson, APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), puntuación de falla de múltiples órganos y los criterios por tomografía axial computarizada de abdomen.^{1,2,50,51} Se han buscado marcadores séricos sobre la base de aspectos fisiopatológicos, como el Péptido de Activación de Carboxipeptidasa- B (CAPAP), y el comentado TAP que indican activación de tripsina.^{51,52} La proteína C reactiva (PCR)

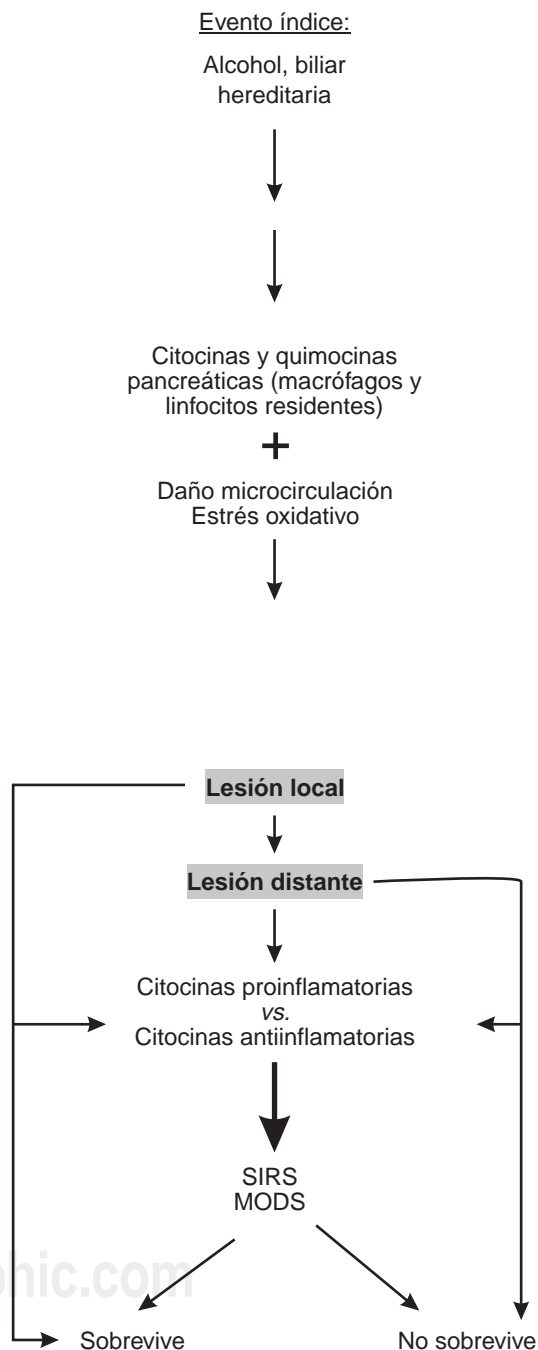


Fig. 3. Resume los principales eventos fisiopatológicos en la pancreatitis. La forma grave implica el 20% de los casos, con un 25% de mortalidad.

ha demostrado ser un marcador de gravedad a partir del quinto día de la enfermedad.⁵¹ Además, la PCR y la puntuación de APACHE II se correlacionan con la sepsis pancreática.⁵³ La procalcitonina (PCT) es un pro-péptido de la calcitonina que se ha observado en SIRS de origen infeccioso y no infeccioso, que resulta más útil como indicador de infección pancreática secundaria.^{54,55} Las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, tales como la IL-1 β , IL-1ra (receptor antagonista de IL-1) y los receptores solubles I, II del FTN- α , además de ser útiles para evaluar la gravedad en pancreatitis, también resultan útiles en predecir sepsis pancreática.⁵⁶ El papel de la fosfolipasa A2 como predictor de gravedad aún no tiene aplicación clínica.^{50,57} Con todo, la mortalidad temprana se debe a la disfunción de órganos distantes, y las muertes tardías por complicaciones de la necrosis pancreática.⁵⁸ El **cuadro II** indica los marcadores pronósticos de gravedad.

Tratamiento

Por un período de 30 años, iniciando desde 1958, la terapia de la pancreatitis aguda se enfocó sobre anti-proteasas. A finales de la década de los 80's el conocimiento de citocinas, quimocinas y leucotrienos ayudó a entender la respuesta inflamatoria en pancreatitis aguda y a diseñar estrategias terapéuticas para el bloqueo de estas sustancias con resultados alentadores al disminuir la gravedad de la pancreatitis y de sus efectos a órganos distantes.

El factor activador de plaquetas (PAF) es clave en el SIRS al activar células endoteliales, monocitos, neutrófilos y plaquetas, resultando en mayor liberación de citocinas proinflamatorias. Esto ha llevado al uso de antagonistas de PAF (por lo que estos agentes se reconocen por el sufijo PAFANT) como es el lexipafant, el cual ha mostrado que disminuye los niveles de IL-6, selectina E con valores absolutos no diferentes. Los

valores de IL-6, PCR y elastasa de neutrófilos no fueron diferentes entre pacientes que reciben tratamiento y placebo, aunque resultó interesante que disminuye la sepsis pancreática.^{59,60} No obstante, el tratamiento de la pancreatitis aguda aún consiste en medidas de apoyo como mantener el volumen intravascular, la tensión arterial de oxígeno, etc.^{59,60}

Conclusión

La pancreatitis aguda es una enfermedad de gravedad variable, con una mortalidad del 25% en su forma grave. Su fisiopatología sigue sin comprenderse completamente, a pesar de los conocimientos actuales sobre la activación intra-acinar de tripsinógeno a tripsina, la producción de citocinas inflamatorias por la misma célula acinar que inicia la lesión local y sistémica, las alteraciones en la microcirculación con el descubrimiento reciente de la producción local de renina-angiotensina y los efectos de especies reactivas de oxígeno.

El uso de medidas terapéuticas diseñadas para bloquear las diferentes citocinas ha mostrado disminución de la lesión local y sistémica sin grandes modificaciones en la mortalidad, por lo que el tratamiento sigue encaminado a ofrecer medidas generales de apoyo. El ingreso tardío del paciente, una vez establecida la pancreatitis aguda, es el factor básico que influye en los resultados en relación a la morbilidad y mortalidad, así como en las respuestas observadas en los múltiples ensayos con agentes bloqueadores de las distintas sustancias implicadas en el SIRS.

Referencias

Cuadro II.
Marcadores pronósticos de gravedad en pancreatitis aguda.

1. Tomografía abdominal convencional y helicoidal.
2. Criterios de Ranson.
APACHE II (no requiere de 48 h, es útil desde el ingreso)
Criterios de Imrie-Glasgow
3. IL-6, más en pancreatitis biliar.
PCR (proteína C-reactiva) más útil al 5to día.
Citocinas proinflamatorias > que las antiinflamatorias (además de gravedad, predicen sepsis pancreática)
Procalcitonina (predice sepsis pancreática)
4. TAP o péptido de activación de tripsinógeno.
(en líquido de ascitis como marcador de gravedad, pero su papel aún no se define)
Fosfolipasa A2 es promisorio pero aún no tiene aplicación clínica.
CAPAP al igual que TAP indican activación de tripsina.
(es promisorio)

1. Beckingham JI, Bornman PC. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute pancreatitis. *BMJ* 2001; 322: 595-8.
2. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412-7.
3. Frossard JL. Tripsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness. *Pancreas* 2001; 2: 69-77.
4. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542-4.
5. Lightner AM, Kirkwood KS. Pathophysiology of gallstone pancreatitis. *Front Biosci* 2001; e6: 66-76.
6. al-Eryani S, Payer J, Huorka M, Duris I. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. (abstracts). *Bratisl Lek Listy* 1998; 99: 303-11.
7. Frossard JI, Pastor CM. Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Front Biosci* 2002; 7: d275-87.
8. Peters AB. Acute pancreatitis. In: Feldman: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and liver diseases*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 809-857.
9. Kang SY, Go VL. Pancreatic exocrine-endocrine interrelationship. Clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 551-69, viii.
10. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699-710.
11. Lerch MM, Gorelick FS. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 549-63, viii.
12. Hartwig W, Jimenez RE, Werner J, Lewandrowski KB, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Interstitial trypsinogen release

- and its relevance to the transformation of mild into necrotizing pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1999; 117: 717-25.
13. Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13126-31.
 14. Parekh AB. Calcium signaling and acute pancreatitis: specific response to a promiscuous messenger. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12933-4.
 15. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol* 2000; 157: 43-50.
 16. Logsdon C. Phosphatidylinositol 3-kinase and trypsin activation in pancreatitis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1267-8.
 17. Singh VP, Saluja AK, Bhagar L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1387-95.
 18. Blinman TA, Gukovsky I, Mouria M, Zaninovic V, Livingston E, Pandol SJ, et al. Activation of pancreatic acinar cells on isolation from tissue: cytokine upregulation via p38 MAP kinase. *Gastroenterology* 2000; 279: C1993-C2003.
 19. Demols A, Le Moine O, Desalle F, Quertinmont E, Van Laethem JL, Deviere L. CD4 (+) T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2000; 118: 582-90.
 20. Ben-Baruch A, Michiel DF, Oppenheim JJ. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. *Biol Chem* 1995; 270: 11703-6.
 21. Giroir BP. Pancreatitis, cytokines, and SIRS déjà vu all over again? *Crit Care Med* 1999; 27: 680-1.
 22. Gukovsky I, Gukovsky A, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ. Early NF κ B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1998; 275: G 1402-14.
 23. Han B, Ji B, Logsdon CD. CCK independently activates intracellular trypsinogen and NF-Kappa B in rat pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: c465-72.
 24. Beger HG, Gansauge F, Mayer JM. The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: when friends turn into enemies. *Gastroenterology* 2000; 118: 626-9.
 25. Blackstone MO. CD4 + T cells in cerulein-induced pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 88-2.
 26. Lipsett PA. Serum cytokines, proteins, and receptors in acute pancreatitis: mediators, markers, or more of the same? *Crit Care Med* 2001; 29: 1642-4.
 27. Frossard JL, Kwak B, Chanson M, Morel P, Hadengue A, Mach F. Cd 40 ligand-deficient mice are protected against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2001; 121: 184-94.
 28. Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 767-81.
 29. Angood PB. Pancreatitis inflammatory response syndrome (PIRS)? Can there be another inflammatory response syndrome? *Crit Care Med* 1999; 27: 2832-3.
 30. Bhatia M, Saluja AK, Hofbaver B, Frossard JI, Lee HS, Castagliuolo I, et al. Role of substance P and the neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4760-5.
 31. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-52.
 32. Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27: 2662-5.
 33. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro-and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Parisian Study Group on Acute Pancreatitis. Crit Care Med* 1999; 27: 749-55.
 34. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase 1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum interleukin- 18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1556-62.
 35. Miskovitz P. Acute pancreatitis: Further insight into mechanisms. *Crit Care Med* 1998; 26: 816-7.
 36. Rau B, Poch B, Gansauge F, Baver A, Nussler AK, Nevalanen T, et al. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 2000; 231: 352-60.
 37. Abu-Zidan FM, Bonham MJ, Windsor JA. Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. *Br J Surg* 2000; 87: 1019-23.
 38. Tsai K, Wang SS, Chen TS, Kong CW, Chang FY, Lee SD, et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 850-5.
 39. McMillen MA, Sumpio BE. Endothelins: polyfunctional cytokines. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 621-37.
 40. Plusczyk T, Bersal B, Menger MD, Feijel G. Differential effects of ET-1, ET-2, and ET-3 on pancreatic microcirculation, tissue integrity, and inflammation. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1343-51.
 41. Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr HJ, Foitzik T. Effect of endothelin and endothelin receptor blockade on capillary permeability in experimental pancreatitis. *Gut* 2000; 46: 390-4.
 42. Lai PBS. Local rennin-angiotensin system in the pancreas: the significance in acute pancreatitis. *J Pancreas* 2001; 2: 13-5.
 43. Lundberg AH, Granger DN, Russell J, Sabek O, Henry J, Gaber L. Quantitative measurement of P-and-E-selectin adhesion molecules in acute pancreatitis: correlation with distant organ injury. *Ann Surg* 2000; 231: 213-22.
 44. Miskovitz P. Role of selectins in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; 29: 686-7.
 45. Folch E, Salas A, Panes J, Gelpi E, Rosello-Catafau J, Anderson DC, et al. Role of P-selectin and ICAM-1 in pancreatitis-induced lung inflammation in rats: Significance of oxidative stress. *Ann Surg* 1999; 230: 792-8; discussion 798-9.
 46. Frossard JI, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, et al. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 1999; 116: 694-701.
 47. Lundberg AH, Fukatsu K, Gaber L, Callicutt S, Kotb M, Wilcox H, et al. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 233: 213-20.
 48. Denham W, Yang J, Wang H, Botchkina G, Tracey KJ, Norman J. Inhibition of p38 mitogen activate kinase attenuates the severity of pancreatitis-induced adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 2567-72.
 49. Jones BA, Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am J Physiol* 1997; 273(6 Pt1): G1174-88.
 50. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. *Gut* 1998; 42 Suppl. 2: S1-13.
 51. Derveniz Ch. Assessment of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference Report. *J Pancreas* 2000; 1: 178-82.
 52. Buchler MW, Uhl W, Andren-Sandberg A. CAPAP in acute pancreatitis: just another marker or real progress? *Gut* 1998; 42: 8-9.
 53. Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, Roca J, Gener J, Rodriguez N, et al. Specific prognostic factors for secondary

- pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16: 125-9.
54. Muller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46: 233-8.
55. Pezzilli R, Mellzi, d'Eiril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bojoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1072-8.
56. Heresbach D, Letourneur JP, Bahon I, Pagenault M, Guillou YM, Dyard F, et al. Value of early blood Th-1 cytokine determination in predicting severity of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 554-60.
57. Kemppainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA, Haapiainen RK, Stenman UH. Advances in the laboratory diagnostics of acute pancreatitis. *Ann Med* 1998; 30: 169-75.
58. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Siga Gt, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000; 28: 91-5.
59. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, Mckay C, et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001; 48: 62-9.
60. Imrie CW, Mckay CJ. The scientific basis of medical therapy of acute pancreatitis. Could it work, and is there a role for lexipafant? *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 591-9, ix.

