



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PANCREATITIS AGUDA EN NIÑOS. Una perspectiva
desde la autopsia.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ARENA ARIAS LIMA
RESIDENTE DE PEDIATRÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA

TUTOR:

DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGÍA POSMORTEM
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



CIUDAD DE MEXICO.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central





UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PANCREATITIS AGUDA EN NIÑOS. Una perspectiva desde la autopsia.




DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDEROS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. CEGILIA RIDAURA SANZ
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGÍA POSMORTEM
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ÍNDICE:

Índice	2
Introducción	3
Justificación	4
Objetivo	4
Clasificación de la investigación	4
Material y método	4
Resultados	5
Discusión	6
Conclusiones	7
Referencias	8
Tabla 1	9
Tabla 2	9
Tabla 3	9
Tabla 4	10
Tabla 5	10
Tabla 6	11

ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda en los niños ha sido considerada tradicionalmente como una patología poco frecuente y de difícil diagnóstico. Las publicaciones recientes que hacen énfasis en los métodos usados para el diagnóstico y en los criterios para definirla, han logrado una mayor precisión en establecer la frecuencia de esta patología y los factores de riesgo (1,2). La mayoría de las casuísticas refieren un incremento en el número de casos informados ya sea por un verdadero aumento en la frecuencia o a un mayor reconocimiento clínico(3). Estudios recientes de Los Estados Unidos de Norte América, México y Australia reportaron un aumento en la incidencia en la población pediátrica en las últimas 2 décadas. Se estima 3.6 a 13.2 casos pediátricos por 1000,000 individuos por año, incidencia que se asemeja a la de los adultos, Pancreatitis aguda ocurre en todos los grupos etarios, aún en lactantes (2). En México, los informes de pancreatitis aguda en niños son aislados y no hay estudios que informen sobre la prevalencia de esta enfermedad (4.5).

Con respecto a la etiología, la pancreatitis en la edad pediátrica difiere de la de los adultos. En adultos las causas más comunes son los cálculos biliares y el alcoholismo pero en los niños se asocia a una amplia variedad de etiologías reales y potenciales tales como trauma, fármacos, tóxicos/metabólicos, infecciones, enfermedades sistémicas y anomalías congénitas de la región hepatobiliar que dificultan su identificación. Además de la diversidad de agentes causales no hay una clara definición de su trascendencia clínica, su comportamiento y su pronóstico. Uno de los problemas para conocer a esta enfermedad en forma integral es su definición. Existen definiciones clínico patológicas que señalan que la pancreatitis aguda es una inflamación histológica del parénquima pancreático que se presenta clínicamente con un dolor de aparición abrupta en el abdomen o espalda acompañado de la elevación de enzimas pancreáticas en sangre y orina (3 6). Otra definición propuesta por el INSPPIRE (7) señala como criterio diagnóstico dos de tres de los siguientes datos 1.-Dolor abdominal de presentación aguda especialmente en la región epigástrica 2 Amilasa y/o lipasa tres veces por arriba del valor normal, 3.- Hallazgos por imagen de alteraciones pancreáticas características o sugestivas de pancreatitis aguda. Estos y otros más criterios, que son los que se aplican para describir las características de esta entidad, solo permite incluir a un segmento de la población afectada que es la de los casos documentados clínicamente. La definición histopatológica de acuerdo al significado de la palabra es un proceso inflamatorio del páncreas con variable afección de los tejidos adyacentes y/o de los órganos distantes Esta definición incluyente no hace referencia a la fisiopatología de la lesión y dada su inespecificidad se desvirtúa el concepto de considerar a la pancreatitis aguda como una entidad patológica de características clínicas y etiopatogénicas definidas.

Quizás la descripción más concreta y manejable que incluye la fisiopatología del daño es la señalada por García y col de la AE (1) en la que definen a la pancreatitis aguda como una *enfermedad inflamatoria del páncreas exócrino, causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas*. La expresión histopatológica es la de necrosis aséptica del parénquima pancreático y la saponificación de la grasa intraglandular y de los tejidos vecinos. Con esta definición objetiva es posible identificar los casos en estudios postmortem independientemente del cuadro clínico y de laboratorio.

JUSTIFICACIÓN.

Los estudios postmortem permiten identificar los casos de pancreatitis en base a las características anatomopatológicas, aun en aquellos casos no sospechados en vida, y de esta manera definir el espectro de alteraciones inflamatorias del páncreas y la correlación con la clínica y los factores de riesgo,, Además de su identificación, también proporciona información de la extensión del daño tisular, la evolución (aguda o crónica), posibles complicaciones, causa contribuyente a la defunción, y posible etiología. Existen muy pocos estudios de autopsias en niños con diagnóstico de pancreatitis por lo que esta metodología podrá ampliar el conocimiento de esta enfermedad en términos de su frecuencia real, el subdiagnóstico y la variable expresión clínica.

OBJETIVO

Estimar la frecuencia, características anatomoclínicas y la etiología de la pancreatitis aguda en población pediátrica autopsiada en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de cuatro décadas (1971 – 2011).

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

MATERIAL y METODO

Revisión de los protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría colectados de 1971 a 2011 inclusive. Se seleccionaron todos los casos con diagnóstico de pancreatitis señalado en los diagnósticos anatómicos finales. Se revisaron las fotografías macroscópicas y preparaciones histológicas del páncreas para corroborar el diagnóstico. De los informes postmortem se obtuvieron los datos de la enfermedad principal, las complicaciones y la causa de muerte. De los expedientes clínicos se obtuvieron los datos demográficos, manifestaciones clínicas, factores de riesgo, diagnósticos clínicos y estudios de laboratorio y gabinete pertinentes.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 7250 protocolos de autopsia. En 76 casos apareció el diagnóstico anatomopatológico de "pancreatitis". De estos casos se seleccionaron aquellos que presentaban necrosis enzimática del parénquima y necrosis grasa. Se encontró un total de 44 casos que representan el 0.6 % de las autopsias colectadas en 40 años. La frecuencia relativa de los casos en relación al número de autopsias por décadas se expresa en la Tabla #1 mostrando un incremento considerable de casos en la última década. La distribución por edad expresada en la Tabla #2 muestra que la mayoría de los casos son de niños mayores de 12 años. El promedio de edad fue de 8 años con extremos de 30 días a 17 años. Hubo predominio del sexo femenino 29 vs 15. La patología de base se expresa en la Tabla #3. La patología infecciosa fue Leptospirosis (1) Tuberculosis (1), Sarampión (1), SIDA (1) y Hepatitis (2). Otras enfermedades fueron Glucogenosis tipo I (1) Epilepsia (1) Lipofuchinosis (1) Esferocitosis hereditaria (1) Neumonía por aspiración (1) y Picadura de alacrán (1) Solamente en este último caso la pancreatitis fue la patología principal. En el resto, se encontró asociada a otra enfermedad. La etiología de la pancreatitis más frecuente fue por fármacos, principalmente esteroides antineoplásicos y anticonvulsivantes Tabla #4. En 9 casos no se encontró la etiología calificándose como idiopáticas. En lo que respecta al cuadro clínico, el 35% no refieren manifestaciones clínicas abdominales sugestivas de pancreatitis (dolor abdominal con o sin vómito) La mayoría de estos casos se encontraban en estado crítico por su enfermedad de base y estaban bajo sedación o intubados. De los casos sintomáticos 11 tuvieron el cuadro clínico característico que se refiere en la literatura. Tabla #5. El diagnóstico de pancreatitis en vida se realizó en 7 casos Todos tuvieron el cuadro clínico y en cinco se documentó la elevación de amilasa y lipasa, un caso tuvo cifras normales de amilasa pero no se realizó la determinación de lipasa que es la prueba más específica y sensible. Es importante señalar que cinco de los siete casos correctamente diagnosticados ocurrieron en la última década, tres con Leucemia y dos con LES Tabla #6.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que el término de pancreatitis puede aplicarse a lesiones inflamatorias que se presentan frecuentemente en estudios de autopsia y que en general son expresión de enfermedades sistémicas con falla orgánica múltiple como señala la revisión de 25 casos autopsiados. (8) Estos casos no necesariamente representan a la entidad clinicopatológica reconocida como pancreatitis aguda que tiene manifestaciones clínicas y etiopatogenia establecidas como entidad específica. De los 76 casos diagnosticados como pancreatitis en los protocolos de autopsia, solamente la mitad presentaron la necrosis enzimática de auto digestión que caracteriza a la entidad. En relación a lo señalado en la literatura acerca del incremento en la frecuencia de pancreatitis aguda en niños, encontramos que en efecto la proporción de casos diagnosticados en la última década es casi cuatro veces mayor que en las décadas anteriores. Aunque la población de autopsias en este Instituto no es representativa de la mortalidad hospitalaria no parece probable que se hayan seleccionado los casos por la patología pancreática. Lo que ha ocurrido es que han aumentado los casos de patologías que conducen a esta complicación particularmente por el uso de fármacos reconocidamente tóxicos para el páncreas como son los esteroides y las drogas antineoplásicas. A pesar de tratarse de una población pediátrica, no encontramos casos secundarios a malformaciones del árbol biliar, ni lesiones por trauma que son las referidas como frecuentes en esta población. De los 44 casos estudiados solamente uno de ellos fue la patología primaria y causante de la muerte por picadura de alacrán en el resto de los casos la pancreatitis ocurrió en enfermedades graves sistémicas, muchas de las cuales requieren de tratamientos con fármacos potencialmente tóxicos. En 9 casos no encontramos la causa directa de la pancreatitis. El término idiopática ha ido desapareciendo a medida que se conocen nuevos mecanismos de la enfermedad. Se ha demostrado diversa susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad más frecuente en ciertos grupos étnicos como la reportada en el Reino Unido que muestra una mayor frecuencia en población pakistani (10). También se empiezan a reconocer casos familiares por defectos genéticos específicos que explican la susceptibilidad individual a desarrollar este tipo de patologías cuando se exponen a cualquiera de los riesgos conocidos. Uno de los aspectos sobresalientes de este estudio es el subdiagnóstico de la pancreatitis aguda ya que solamente el 16% se identificó en vida del paciente. Esta falla diagnóstica puede explicarse por la falta de síntomas abdominales en el curso de la enfermedad de base ya sea porque no existieron o porque fueron oscurecidos por la sintomatología subyacente. Sin embargo en 11 casos se refiere un cuadro clínico típico que en presencia del factor de riesgo debió haber alertado para confirmar el compromiso pancreático con la determinación de las enzimas. Esto solo se hizo en 6 de los 11 casos con cuadro clínico sugestivo. Otro caso que merece la pena señalar es el que ocurrió en un niño con glucogenosis tipo I (enfermedad de VonGierke) con hiperlipidemia muy elevada lo cual condujo a la muerte por la lesión pancreática. En ese sentido debemos mencionar que en la actual situación de niños mexicanos obesos la hipertrigliceridemia puede ser un factor de riesgo importante. De los casos de infección resaltan los asociados a hepatitis fulminante en las que no se pudo establecer la etiología del daño hepático. La asociación de pancreatitis aguda y hepatitis fulminante ha sido reportada (11)

CONCLUSIONES

1.-La autopsia detecta alteraciones inflamatorias del páncreas de diferente significado clínico desde aquellas triviales hasta las que conducen a la muerte. Es importante distinguir las lesiones inflamatorias inespecíficas de aquellas que forman parte de la entidad de Pancreatitis Aguda. 2.- La frecuencia relativa de esta patología ha aumentado en la última década probablemente por un aumento en la frecuencia de patologías que requieren el uso de fármacos potencialmente tóxicos para el páncreas 3.- Dado el subdiagnóstico clínico detectado en este estudio es importante reconocer esta complicación en casos con factores de riesgo independientemente del cuadro clínico, por lo que es pertinente la determinación periódica de enzimas pancreáticas en pacientes sometidos a tratamientos prolongados con esteroides y/o antineoplásicos para la detección oportuna de esta patología.

REFERENCIAS

- 1.-José Ignacio García Burriel, Pedro J. Vilar Escrigas. Pancreatitis en el niño. Protocolos Diagnóstico-terapeúticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Ergón; 2010. Capítulo 16 Páginas 135 – 142.
- 2.- Srinath, Lowe. Pediatric Pancreatitis. *Pediatr Rev.* 2013 Feb;34(2):79-90.
- 3.- Mekitarian E., Carvalho W, Duarte F. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*, 2012. 88(2): p. 101-14.
- 4.-Raúl Sánchez-Lozada* María Isabel Camacho-Hernández Ricardo Gerardo Vega-Chavaje, José Humberto Garza-Flores, Carlos Campos-Castillo, Rafael Gutiérrez-Vega Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México *Gac. Méd. Méx* vol.141 no.2 México mar./abr. 2005
- 5.-Alejandra Consuelo Sánchez, José Alberto García Aranda Pancreatitis aguda Acute pancreatitis Artículo de revisión *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(1):3-10
- 6.- Masaru Koizumi, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Koichi Hirata, Toshihiko Mayumi, Masahiro Yoshida, Miho Sekimoto, Masahiko Hirota, Yasutoshi Kimura, Kazunori Takeda, Shuji Isaji, Makoto Otsuki, and Seiki Matsuno JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(1):33-41
- 7.-Veronique D. Morinville,, Sohail Z. Husain,, Harrison Bai, Bradley Barth, Rabea Alhosh, Peter R. Durie, Steven D. Freedman, Ryan Himes, Mark E. Lowe, John Pohl, Steven Werlin, Michael Wilschanski, Aliye Uc on behalf of the INSPPIRE Group DEFINITIONS OF PEDIATRIC PANCREATITIS AND SURVEY OF CURRENT CLINICAL PRACTICES: REPORT FROM INSPPIRE (INTERNATIONAL STUDY GROUP OF PEDIATRIC PANCREATITIS: IN SEARCH FOR A CURE) *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 September ; 55(3): 261–265
- 8.-Yi-min Zhu, Fang Liu, Xiao-yu Zhou, Xi-rong Gao, Zhi-yue Xu, Yu-kai Du Clinical and pathologic characteristics of pancreatic necrosis in critically ill children *World J Emerg Med, Vol 2, No 2, 2011 111*
- 9.-Milica Stefanovic´ Janez Jazbec,, Fredrik Lindgren, Milutin Bulajic´ Matthias Löhr Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment *Cancer Medicine* 2016; 5(5):827–836
- 10.- Majbar AA, Cusck E, Johnson P et al The incidence and clinical associations of childhood acute pancreatitis *Pediatrics* 2016 138 (3):e20161198
- 11.-A Srinivasan, S Venkataraman, S G Hansdak, O C Abraham, D Mathai Hyperglycaemia as an indicator of concurrent acute pancreatitis in fulminant hepatic failure associated with hepatitis B infection *Singapore Med J* 2005; 46(5) : 236

TABLA #1 PANCREATITIS AGUDA Distribución por décadas			
DECADA	# CASOS	# DE AUTOPSIAS	%
1970-1979	13	2936	0.4
1980-1989	6	2591	0.2
1990-1999	6	1081	0.6
2000- 2010	16	639	2.5
	41	7238	0.5

TABLA #2 PANCREATITIS AGUDA Distribución por edad		
EDAD	#CASOS	%
Recién nacido	1	2.2
Lactante menor	1	2.2
Lactante mayor	2	4.4
Prescolar	3	6.8
Escolar	10	22.7
Adolescente	27	61.3
TOTAL	44	99.6

TABLA #3 PANCREATITIS AGUDA Enfermedad de base		
ENFERMEDAD	# de casos	%
Cáncer	15	34.0
Lupus Eritematoso	8	18.1
Infección	6	13.6
Inmunológicas	4	9.0
Fiebre Reumática	3	6.8
Glomerulonefritis	2	4.5
Otros	6	13.6
TOTAL	44	99.6

TABLA #4 PANCREATITIS AGUDA ETIOLOGIA	
FARMACOS	33 (75%)
Esteroides	21
Esteroides + Asparaginasa	4
Esteroides + Aziatropina	2
Esteroides + Az+ AVP	1
Acido Valpropico	1
Antineoplásicos	4
TOXINA	1 (2.2%)
Veneno Alacran	
METABOLICA	1 (2.2%)
Hiperlipidemia	
SE IGNORA	9 (20%)

TABLA #5 PANCREATITIS AGUDA CUADRO CLINICO		
SINTOMAS	# CASOS	%
Asintomático	16	36.3
No relacionado	17	38.6
Cuadro Típico	11	25.0
TOTAL	44	99.9

TABLA #6
 PANCREATITIS AGUDA
 ENZIMAS PANCREATICAS

CASO	AMILASA UI/L	LIPASA UI/L	CUADRO CLINICO TIPOICO	DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS	ENFERMEDAD DE BASE
09-23	410	303	SI	SI	LEUCEMIA
11-08	245	165	SI	SI	LEUCEMIA
10-40	1000	1000	SI	SI	LUPUS ERITEMATOSO
01-8	122	94	SI	SI	LEUCEMIA
06-57	663	614	SI	SI	LUPUS ERITEMATOSO
92-78	239	NP	SI	SI	LEUCEMIA
98-64	ND	ND	SI	SI	LINFOMA DE HODGKIN