

CONTRIBUCIÓN DE LA AGA

AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis[†]

Chris E. Forsmark,* John Baillie**

*División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición

University of Florida Gainesville, Florida. **Sección de Gastroenterología. Wake Forest University School of Medicine Winston-Salem, North Carolina.

Correspondencia: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Fax: (301)654-5920.

Revisión técnica sobre pancreatitis aguda del Instituto de la AGA[†]

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

APACHE: evaluación fisiológica aguda y de salud crónica; **TACC:** tomografía axial computada contrastada; **IC:** intervalo de confianza; **TAC:** tomografía computada; **CPRE:** colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; **USE:** ultrasonografía endoscópica; **AAF:** aspiración con aguja fina; **UCI:** unidad de cuidados intensivos; **CPRM:** colangiopancreatografía por resonancia magnética; **VPN:** valor predictivo negativo; **VPP:** valor predictivo positivo; **SRIS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; **DEO:** disfunción del esfínter de Oddi; **NPT:** nutrición parenteral total.

La pancreatitis aguda continúa siendo una enfermedad caracterizada por una morbilidad y mortalidad significativa, con diversos reportes que señalan un incremento anual de la incidencia de la enfermedad.¹ Artículos de posición sobre la práctica clínica, como éste, están diseñados para educar y guiar a los médicos en la toma de decisiones de atención de pacientes. Estos lineamientos intentan resumir la mejor información disponible y describir la mejor práctica clínica. Es conveniente referir que este abordaje es algo limitado en el área de pancreatitis aguda, debido a la falta de ensayos grandes aleatorizados controlados. Lineamientos como éste, en ausencia de este tipo de evidencia científica de apoyo, debe incluir una buena cantidad de recomendaciones basadas en evidencia menos sólida, incluyendo la opinión de los expertos. Es ciertamente posible que futuros ensayos aleatorizados grandes puedan dar lugar a cambios en los lineamientos similares a éste que están por escribirse. La pancreatitis aguda es una enfermedad de tal variabilidad que no puede ser manejada de manera

efectiva siguiendo ciegamente cualquier conjunto de recomendaciones, y estos lineamientos no tienen la intención de ser equivalentes al estándar legal de manejo. En vez de ello, se espera que este artículo de posición pueda combinar los estudios científicos disponibles y la base de evidencia (o la falta de ella) con opinión experta para formar una herramienta útil para los clínicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda usualmente se sospecha basado en características clínicas compatibles incluyendo dolor abdominal, náusea y vómito. Se ha estimado que en 40-70% de los pacientes, el patrón clásico de irradiación del dolor hacia la espalda está presente. El dolor habitualmente alcanza su máximo en 30-60 minutos y persiste por días o semanas. Está claro que no todos los pacientes puedan experimentar dolor, o alternativamente que la presencia de dolor pueda no ser apreciada por el clínico que atiende al paciente. Varios análisis

[†]Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2007; 132: 2022-2044. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association ELSEVIER Inc.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de la literatura y las recomendaciones contenidas en ella fueron preparadas para el Comité de Prácticas Clínicas y Economía del Instituto AGA. Este artículo fue aprobado por el Comité el 14 de febrero del 2007, y por el Consejo Administrativo del Instituto AGA el 15 de marzo de 2007.

El Comité de Prácticas Clínicas y Economía reconoce a los siguientes individuos cuyas críticas de este artículo de revisión proporcionaron una guía invaluable a los autores: Peter Banks, MD, James Grendell, MD, Theodore Pappas, MD, and Charles Melbern Wilcox, MD.

sis retrospectivos de pancreatitis aguda fatal han observado que en 30-40% de los pacientes, el diagnóstico de pancreatitis aguda se hizo sólo durante la autopsia.²⁻⁴ El diagnóstico de pancreatitis aguda no se sospechó en estos pacientes porque el dolor abdominal no estaba presente o porque otros síntomas clínicos (v. gr., coma o falla orgánica múltiple) dominaron el escenario clínico. En algunos de estos pacientes, el nivel de amilasa sérica también era normal o sólo mínimamente elevado.

La sospecha clínica de pancreatitis aguda se apoya en el hallazgo de elevaciones de amilasa sérica y/o niveles de lipasa. La medición de amilasa es más ampliamente empleada. El páncreas es responsable de la producción de cerca de 40% de la amilasa sérica total, con el resto originándose primariamente en las glándulas salivales. Las elevaciones de la amilasa sérica no son, por lo tanto, específicos de pancreatitis, y un número de otras condiciones intraabdominales deben ser consideradas (*Cuadro 1*). La mayoría de los textos y de las opiniones expertas sugieren un nivel de cuando menos tres veces el límite superior de lo normal como el punto de corte más preciso. En un análisis prospectivo de 500 pacientes que se presentaron a una sala de urgencias con dolor abdominal agudo, la sensibilidad de la estimación de la amilasa sérica para pancreatitis aguda era de 85%, con una especificidad de 91%.⁵ Un análisis retrospectivo de 95 pacientes con dolor abdominal no pancreático y 75 con pancreatitis aguda estimaron una sensibilidad para la amilasa sérica de 72% y una especificidad de 99%.⁶ Un análisis prospectivo de las mediciones de la amilasa sérica en un solo hospital durante tres años observó una sensibilidad de 45% y una especificidad de 97%, utilizando un umbral diagnóstico post-hoc de 176 U/L (aproximadamente dos veces el límite superior de lo normal).⁷ La amilasa sérica como herramienta diagnóstica puede ser entorpecida por el hecho de que las elevaciones pueden no ocurrir (o no ser detectadas, dependiendo del momento de la recolección del suero) en ataques leves, en agudizaciones sobrepuestas a la pancreatitis crónica (especialmente la pancreatitis alcohólica crónica), y en algunos pacientes con una hipertrigliceridemia marcada (los niveles elevados de triglicéridos pueden interferir con la prueba). La amilasa puede estar falsamente elevada en varias condiciones no pancreáticas, incluyendo la insuficiencia renal y la macroamilasemia.

Se afirma que la elevación de la lipasa en suero es más específica que la de la amilasa para el diagnóstico de pancreatitis aguda. El uso generalizado de la lipasa en el pasado fue evitado por la dificultad en la medición

precisa de la lipasa en analizadores comercialmente disponibles. Esto generalmente ya no es el caso, pero puede aún haber variabilidad en los métodos de análisis de laboratorio locales. La especificidad superior puede probablemente ser explicada por el hecho de que no hay otras fuentes significativas de lipasa que lleguen al suero. La lipasa puede ser un poco más sensible que la amilasa, debido al hecho de que permanece elevada en el suero más tiempo que la amilasa.⁸ En un estudio mencionado previamente,⁶ la sensibilidad de la lipasa fue 100% y la especificidad fue de 96%, comparado con 72 y 99%, respectivamente, para la amilasa. Estos resultados para la lipasa son impresionantes, pero otros estudios han notado sensibilidades que varían tan bajo como 55% usando un punto de corte de tres veces el límite superior de lo normal.⁹ Algunos estudios que muestran una especificidad superior de la lipasa sérica comparada con la amilasa utilizaron métodos menos confiables de determinación de la lipasa que los utilizados actualmente,¹⁰ pero algunos estudios modernos también notan mejor especificidad.¹¹ La lipasa puede también estar elevada en ciertas condiciones que pueden simular la pancreatitis aguda (*Cuadro 1*) y en el entorno de la insuficiencia renal. Tanto la amilasa como la lipasa sérica pueden estar elevadas con la insuficiencia renal debido a una disminución en su depuración. Con una depuración de creatinina entre 13 y 39 mL/min, la amilasa está elevada en poco más de la mitad de los pacientes y la lipasa sólo se eleva en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes,¹² sugiriendo una ventaja adicional para la lipasa. No hay datos que sugieran exactitud diagnóstica significativa cuando se miden tanto amilasa como lipasa. Una vez que el diagnóstico se haya establecido, el medir la amilasa o la lipasa diariamente tiene poco valor en determinar el progreso clínico o el pronóstico.

Una variedad de otras enzimas pancreáticas pueden ser medidas en el suero o la orina y pueden tener utilidad como una herramienta diagnóstica. Éstos incluyen la isoamilasa pancreática, la fofolipasa A2, la elastasa 1, el tripsinógeno aniónico (el tripsinógeno-2), y otros.¹³ Aunque algunos estudios han mostrado resultados impresionantes,⁵ estas pruebas no están disponibles para uso clínico de rutina.

La falta de especificidad de tanto la amilasa como la lipasa como pruebas diagnósticas implica que éstas pueden ser utilizadas para apoyar el diagnóstico de pancreatitis aguda, pero pueden no proporcionar de manera definitiva un diagnóstico seguro, particularmente si los niveles no están dramáticamente elevados. El diagnóstico de pancreatitis aguda, si hay duda, se corrobora de

CUADRO 1
CAUSAS DE NIVELES AUMENTADOS DE AMILASA Y LIPASA

Amilasa Pancreatitis aguda	Lipasa Pancreatitis aguda
Enfermedades que pudieran semejar pancreatitis aguda	
Pseudoquiste pancreático	Pseudoquiste pancreático
Pancreatitis crónica	Pancreatitis crónica
Carcinoma pancreático	Carcinoma pancreático
Enfermedad de la vía biliar (Colecistitis, colangitis, coledocolitiasis)	Enfermedad de la vía biliar (Colecistitis, colangitis, coledocolitiasis)
Obstrucción intestinal, pseudoobstrucción, isquemia o perforación	Obstrucción intestinal, pseudoobstrucción, isquemia, o perforación
Apendicitis aguda	Apendicitis aguda
Embarazo ectópico	
Otros trastornos	
Insuficiencia renal	Insuficiencia renal
Parotiditis	
Macroamilasemia	
Quiste ovárico o neoplasia quística	
Carcinoma del pulmón	
Cetoacidosis diabética	
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	
Trauma craneal con sangrado endocraneal	

mejor manera con estudios de imagen, particularmente la tomografía computada (TAC).

La ultrasonografía transabdominal no puede visualizar el páncreas en un número sustancial de pacientes con pancreatitis aguda, frecuentemente debido al gas intestinal suprayacente. La ultrasonografía no es exacta para identificar la necrosis de la glándula ni para evaluar con exactitud la severidad de la inflamación y el líquido peripancreático. El papel principal de la ultrasonografía abdominal en pacientes con pancreatitis aguda es identificar cálculos biliares o dilatación de la vía biliar debido a coledocolitiasis. La sensibilidad de la ultrasonografía transabdominal en detectar cálculos biliares en pacientes con pancreatitis biliar aguda es alrededor de 70%.¹⁴ Algunos estudios han notado que el repetir la ultrasonografía después de la recuperación aumenta el rendimiento en la identificación de cálculos biliares.¹⁵

El papel de la TAC en pacientes con pancreatitis aguda puede ser el de confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos alternativos, determinar la severidad, e identificar complicaciones. Se ha dicho que 15-30% de los

pacientes con pancreatitis leve pueden tener un TAC normal.^{16,17} Esta opinión no puede ser corroborada directamente, porque la TAC es frecuentemente utilizado como el estándar de oro para la confirmación de pancreatitis aguda. Presumiblemente, la TAC multidetectora utilizando un protocolo de páncreas tendrá una mejoría de la exactitud diagnóstica, porque tiene una exactitud mejorada para detectar severidad y complicaciones.¹⁸ Los hallazgos en el TAC de la pancreatitis aguda pueden variar desde un aumento difuso o focal de la glándula a una imagen en deshebrado y colecciones de líquido peripancreático y, en su punto más severo, necrosis de la glándula pancreática. La necrosis pancreática se identifica por ausencia del reforzamiento en el parénquima pancreático después de la administración de medio de contraste (típicamente quedando en < 30 unidades Hounsfield después del contraste intravenoso) en una TAC contrastada (TACC). La necrosis pancreática puede no ser completamente aparente en un TACC hasta tres días después del inicio de la enfermedad, y una TACC muy temprana puede subestimar la severidad de la pancreatitis. Una preocupación reciente ha sido la

posibilidad de que el contraste intravenoso altere la microcirculación pancreática y potencialmente agrave el grado de necrosis pancreática y empeore el curso de la pancreatitis aguda.^{19,20} Esto puede ser demostrado en algunos, pero no en todos, los modelos animales. Varios estudios retrospectivos en humanos notaron que aquellos pacientes que fueron sometidos a TACC parecían tener un peor resultado que aquellos que no fueron, pero estos resultados pueden ser explicados fácilmente por diferencias preexistentes en la severidad en los dos grupos. El único ensayo aleatorizado²¹ no mostró ningún efecto perjudicial de la TACC en pacientes con pancreatitis aguda severa, pero el número de pacientes en este estudio fue demasiado pequeño para excluir un error tipo II. Este tópico fue recientemente revisado,²² pero la evidencia no es convincente de que el medio de contraste intravenoso empeora la severidad de la pancreatitis aguda. No obstante, no se requiere de una TACC en todos los pacientes y, sí se requiere para confirmar el diagnóstico o excluir diagnósticos alternativos, habitualmente puede retrasarse 2-3 días después del inicio del ataque para determinar con más exactitud la severidad. Un TAC sin contraste intravenoso también puede ser útil para excluir causas alternativas de dolor abdominal en pacientes con síntomas inexplicables, pero no puede cuantificar el grado de necrosis pancreática.

La resonancia magnética (RM) contrastada con gadolinio es tan exacta como la TAC para obtener una imagen del páncreas y para estratificar la severidad de la pancreatitis aguda, incluyendo la documentación del grado de necrosis pancreática.^{18,23-25} Es más difícil, sin embargo, efectuar una RM en pacientes críticamente enfermos y, por lo tanto, la TAC es usualmente preferida.

Aunque un número de condiciones pueden semejar las características clínicas de la pancreatitis aguda y también pueden estar asociados a elevaciones en los niveles de amilasa y/o lipasa, la combinación de características clínicas, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, si se requieren, deben permitir que el diagnóstico se haga de manera confiable dentro de las 48 horas posterior al ingreso. La lipasa tiene algunas ventajas sobre la amilasa y se prefiere si el resultado está disponible rápidamente. Los clínicos deben estar atentos a la posibilidad de pancreatitis aguda en pacientes que presentan características clínicas atípicas, particularmente con estado mental alterado, falla de sistema orgánico, o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Evaluación de la severidad

La evaluación de la severidad es una de las cuestiones más importantes en el manejo de la pancreatitis aguda. Aproximadamente 15-20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollarán enfermedad severa y seguirán un curso prolongado, típicamente en el entorno de la necrosis del parénquima pancreático. Los pacientes con pancreatitis aguda severa asociada a SRIS típicamente tienen una estancia hospitalaria prolongada y son los más propensos a morir de su proceso patológico. La habilidad para cuantificar la severidad de la enfermedad permite la comparación de estudios clínicos. Para los clínicos, sin embargo, la habilidad para predecir pancreatitis aguda severa sería de mucha ayuda, permitiendo al médico a cargo ser proactivo en el manejo como triage a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), resucitación vigorosa con líquidos, corrección de anomalías metabólicas (v. gr., acidosis, hipocalcemia), y administración de terapias para reducir la severidad (si tales terapias llegan a estar disponibles). Una variedad de sistemas predictivos han sido desarrollados con el fin de asistir a los clínicos a predecir el pronóstico. Éstos incluyen la medición de marcadores en suero u orina, la TAC, y sistemas de puntuación de factores múltiples. Determinar la utilidad de estos sistemas predictivos requiere de una definición clara de lo que constituye enfermedad severa. La muerte debido a pancreatitis aguda es ciertamente un claro punto final de enfermedad severa, pero sólo cerca de 2-3% de los pacientes en general mueren de pancreatitis aguda.²⁶ La mayoría de las series de centros de referencia de tercer nivel observan índices de mortalidad de 5-15%,²⁷⁻³⁰ pero algunos llegan a ser tan altos como 30%. Aproximadamente la mitad de las muertes ocurren en la primera semana debido a falla orgánica múltiple.³⁰ Las muertes después de la primera semana también usualmente son debidas a falla orgánica múltiple, pero secundaria al desarrollo de infección de la necrosis pancreática.³¹ Otros puntos finales potenciales que definen las enfermedades severas incluyen falla orgánica, extensión de la necrosis pancreática, duración de la estancia, necesidad de atención en la UCI o cirugía pancreática, costo y otros. Ha habido una variedad de puntos finales y definiciones de severidad utilizadas en diversos estudios, haciendo difícil las comparaciones. Una clasificación clínica ampliamente aceptada de severidad de la pancreatitis aguda aparece en las memorias de un simposio internacional llevado a cabo en Atlanta, Georgia, en septiembre de 1992.³² En este documento, la pancreatitis aguda severa se definió como la presencia de falla orgá-

nica y/o complicaciones pancreáticas locales, complementado por la presencia de signos de pronóstico desfavorable (usando los criterios de Ranson o la Evaluación Fisiológica Aguda y de Salud Crónica [APACHE] II). La definición incluía, por lo tanto, tanto criterios que predicen la enfermedad severa como el desarrollo real de enfermedad severa. Definiciones específicas de falla orgánica fueron adoptadas, incluyendo choque (presión sanguínea sistólica < 90 mm Hg), insuficiencia respiratoria (PaO_2 < 60 mm Hg), falla renal (nivel de creatinina sérica > 2 mg/dL), y sangrado gastrointestinal (> 500 mL de pérdida sanguínea en 24 horas). Las complicaciones pancreáticas se definieron como el desarrollo de un pseudoquiste, absceso, o necrosis del parénquima (más de 30% o más de 3 cm de necrosis) (*Cuadro 2*). Desafortunadamente, muchos de los estudios primarios que definen la exactitud general de varios sistemas predictivos fueron efectuados antes de la aceptación de estas definiciones de consenso. Aun muchos estudios efectuados después de la aceptación de estas definiciones de severidad basadas en la clínica no utilizaron las definiciones correctamente y en vez de ello desarrollaron nuevas definiciones de severidad o modificaron las definiciones del simposio de Atlanta. Estos factores limitan la habilidad para comparar sistemas que predicen el pronóstico de pancreatitis aguda.

Los criterios de Atlanta incluyen signos de pronóstico desfavorable, ya sea los criterios de Ranson o del APACHE II, en la definición de pancreatitis aguda severa. El reporte inicial de los Criterios de Ranson³³ estaban basados en 100 pacientes (21 de los cuales fueron sometidos a cirugía temprana como parte de un ensayo aleatorizado o por la falta de certeza del diag-

nóstico) (*Cuadro 3*). El estudio identificó 11 factores que predecían enfermedad severa (definido como muerte o una estancia en la UCI más allá de siete días). El sistema de puntaje de 11 puntos se mide en dos etapas: 5 puntos de datos iniciales al ingreso y otros 6 puntos de datos dentro de las 48 horas subsecuentes. El reporte inicial demostró una relación lineal entre el número de criterios y la probabilidad de muerte. Subsecuentemente, se hicieron modificaciones en el sistema de 11 puntos para aquellos con pancreatitis de origen biliar (los estudios originales eran una mezcla de pancreatitis alcohólica y biliar). Estas modificaciones redujeron el número de criterios a 10 para aquellos con pancreatitis de origen biliar.³⁴

En la publicación original la sensibilidad de tres o más criterios para predecir enfermedad severa era de 65% con una especificidad de 99%, dando un valor predictivo positivo (VPP) de 95% y un valor predictivo negativo (VPN) de 86%. Sin duda, la mortalidad de la pancreatitis aguda severa ha disminuido progresivamente debido a las mejorías en los cuidados intensivos y el manejo de los trastornos ácido-base y otros, y la infección. Hoy día, el índice de mortalidad general de la pancreatitis aguda es alrededor de 2-3%²⁶ vs. 15% en el reporte inicial de los criterios de Ranson. Un metaanálisis de 12 series publicadas usando los criterios de Ranson y que comprende 1,307 pacientes reportaron una sensibilidad general para predecir la pancreatitis aguda severa de 75%, una especificidad de 77%, un VPP de 49%, y un VPN de 91%.³⁵ Estos datos destacan un índice muy alto de falsos positivos de los criterios de Ranson; muchos pacientes con un puntaje de Ranson > 3 no desarrollarán una pancreatitis clínicamente severa.

CUADRO 2
CRITERIOS DE ATLANTA PARA SEVERIDAD

Característica	
Falla orgánica	Choque (presión sanguínea sistólica < 90 mm Hg) Insuficiencia pulmonar (PaO_2 < 60 mm Hg) Insuficiencia renal (nivel de creatinina sérica > 2 mg/dL después de la rehidratación) Sangrado gastrointestinal (> 500 mL/24 h)
Complicaciones locales	Necrosis pancreática (mayor del 30% del parénquima o más de 3 cm) Absceso pancreático (una colección circunscrita de pus que contiene poca o ninguna necrosis pancreática) Pseudoquiste pancreático (colección de jugo pancreático encerrado por una pared de tejido fibroso o de tejido de granulación)
Signos pronósticos desfavorables	Puntuación de Ranson ≥ 3 Puntuación APACHE ≥ 8

CUADRO 3
CRITERIOS DE RANSON

Al ingreso	Dentro de los siguientes 48 horas
Edad mayor de 55 años (mayor de 70 años)	Disminución del hematócrito >10% (mismo)
Cuenta de células sanguíneas blancas >16,000/ μ L (>18,000/ μ L)	Secuestro estimado de líquidos > 6 L (>4 L)
Nivel de glucosa sanguínea >200 mg/dL (> 220 mg/dL)	Nivel sérico de calcio < 8.0 mg/dL (mismo)
Nivel de deshidrogenasa láctica sérica >350 UI/L (> 400 UI/L)	PaO ₂ < 60 mm Hg (omitido)
Nivel de aspartato aminotransferasa sérica >250 UI/L (mismo)	Aumento del nivel de nitrógeno de la urea en sangre > 5mg/dL después de hidratación intravenosa con líquidos (>2 mg/dL) Déficit de base > 4 mmol/L (> 6)

Nota. Los criterios para pancreatitis aguda no biliar (alcohólica) se enumeran primero; los cambios (si hay alguno) en los criterios de pancreatitis biliar están en paréntesis. Adaptado de Ranson et al.^{33,34}

Los criterios de Ranson son incómodos para usar. Si se utilizan tanto los criterios para las de origen biliar como los que no lo son, se debe recordar 22 factores. También es raro que realmente se midan todos los 11 criterios de Ranson; en un análisis hecho en la institución de uno de los autores (J.B.), en promedio sólo ocho estaban disponibles de manera rutinaria en una revisión retrospectiva de expedientes.

Otro sistema de puntaje de factores múltiples fue desarrollado en Escocia y se ha conocido como los criterios Imrie o Glasgow. Los criterios Glasgow redujeron el número de puntos de datos requeridos a 8 (desde 11). Fue modificado dos veces para mejorar el desempeño en pacientes con pancreatitis aguda de origen biliar.³⁶⁻³⁸ Los criterios Glasgow se utilizan en áreas del mundo donde se utilizan las unidades SI, pero no en los EUA, a pesar de una exactitud general similar a la de los criterios más complejos de Ranson. Se han desarrollado sistemas de puntaje más sencillos^{39, 40} pero no han sido validados.

Un inconveniente de tanto los criterios de Ranson como los criterios de Glasgow es que sólo pueden ser determinados después de 48 horas, un hecho que limita su utilidad como sistema predictivo. La escala APACHE II proporciona información pronóstica igualmente útil y tiene la ventaja de poder ser calculado en cualquier momento y ser recalculado conforme cambien las condiciones. La exactitud de predicción depende del momento de cálculo de la escala APACHE II y el punto de corte escogido. Varios estudios han utilizado puntajes del APACHE II al ingreso, a las 24 horas, y a las 48 horas, y

han utilizado puntos de corte que varían de 5 a 10. Al ingreso, la sensibilidad de un puntaje de APACHE II > 7 para predecir pancreatitis aguda severa es de 65%, con una especificidad de 76%, un VPP de 43% y un VPN de 89%.³⁵ A las 48 horas, la sensibilidad de un puntaje de APACHE II > 7 para predecir pancreatitis aguda severa es de 76%, con una especificidad de 84%, un VPP de 54%, y un VPN de 93%.³⁵ El aumentar el punto de corte a > 9 mejora la especificidad y el VPP, pero a costa de una menor sensibilidad y un VPN reducido.⁴¹⁻⁴³ Una escala APACHE II simplificada llamada La escala Fisiológica Aguda Simplificada y una variación subsecuente (La Escala Fisiológica Aguda Simplificada II, con “sólo” 17 variables) han sido desarrolladas y validadas en la predicción de pronóstico en pacientes de la UCI.⁴⁴ Datos limitados en pacientes con pancreatitis aguda sugieren que estos sistemas pueden ser casi tan exactos como el sistema APACHE II.⁴³ Un sistema más complejo también ha sido desarrollado (APACHE III) que incorpora cinco factores fisiológicos adicionales, pero no ha sido completamente validado en pacientes con pancreatitis aguda.⁴⁵

Otros sistemas de puntaje de factores múltiples continúan siendo desarrollados.^{46,47} El juicio de un clínico experimentado también puede ser utilizado para estimar pronóstico. Los factores que un clínico podría utilizar para estimar la severidad varían, pero podría incluir edad, condiciones comórbidas médicas o quirúrgicas, signos vitales, gasto urinario, índice de masa corporal, presencia de dolor de rebote o resistencia, delirio, equimosis de la pared abdominal o el flanco, y los resultados de

estudios radiográficos o una variedad de pruebas de laboratorio (v. gr., saturación del oxígeno en oximetría de pulso, cuenta de células blancas, cuenta de plaquetas, hematócrito, niveles de nitrógeno de la urea en sangre, nivel de creatinina, nivel de calcio).

Los pacientes que desarrollan una pobre evolución y resultado final en la pancreatitis aguda típicamente tienen SRIS caracterizado por taquicardia, taquipnea, hipocarbia, temperatura corporal alta o baja, y/o una cuenta leucocitaria en sangre periférica alta o baja, que un clínico experimentado reconocerá (*Cuadro 4*).⁴⁸ Un análisis retrospectivo reciente de 759 pacientes admitidos con pancreatitis aguda observó falla orgánica con mayor frecuencia y un índice de mortalidad de 25% en aquellos que presentaron SRIS o que presentaban SRIS persistente durante su hospitalización.⁴⁹ En este mismo análisis, aquellos con SRIS al ingreso quienes no desarrollaron SRIS persistente tuvieron un índice de mortalidad de sólo 8%, y aquellos que no se presentaron inicialmente con SRIS tuvieron 0% de mortalidad. En cierto sentido, el juicio clínico también es un sistema de puntaje de factores múltiples, aunque los factores evaluados son variables y no definidos. En estudios de la habilidad predictiva de clínicos experimentados, la sensibilidad para predecir enfermedad severa al ingreso es de 39%, con una especificidad de 93%, un VPP de 66%, y un VPN de 82%.³⁵ A los 48 horas, sin embargo, la exactitud del juicio de un clínico experimentado es equivalente al APACHE II y otros sistemas de puntaje de factores múltiples.

Varios predictores clínicos de resultado pobre son dignos de mencionar directamente. La edad es un factor predictivo de mortalidad en la pancreatitis aguda. Los pacientes con mayor número y más severas enfermedades concomitantes son similarmente más propensos a experimentar morbilidad y mortalidad durante un episodio de pancreatitis aguda. La obesidad es también un factor de riesgo para la enfermedad severa. En un meta-análisis reciente de cinco estudios conteniendo 739 pacientes,⁵⁰ la razón de momios (OR) para la pancreatitis aguda severa era de 2.9 (intervalo de confianza [IC] de

95%, 1.8-4.6), para complicaciones sistémicas fue de 2.3 (IC 95%, 1.4-3.8), para complicaciones locales fue de 3.8 (IC 95%, 2.4-6.6), y para mortalidad fue de 2.1 (IC 95%, 1.0-4.8). La observación de que la obesidad es un factor de riesgo para la pancreatitis aguda severa ha dado lugar al desarrollo de otra variante del sistema APACHE II, el cual incluye hasta 2 puntos adicionales para la obesidad. Este sistema, el sistema APACHE-O, es superior en la predicción de resultados en algunos,⁵¹ pero no todos⁵² los estudios.

Estos sistemas de puntaje de factores múltiples tienen todos unos índices de falsos positivos substanciales. Muchos pacientes con un score de APACHE II > 8 (o un score de Ranson > 3) no desarrollan complicaciones ni mueren. Esto es una consecuencia inevitable del hecho de que la enfermedad severa (falla orgánica, necrosis pancreática, muerte) no es altamente prevalente (aproximadamente 15% de los pacientes). En esta situación, aun las pruebas que posean alta especificidad tendrán un VPP bajo.

La necrosis pancreática ha sido reconocida desde hace mucho como un factor mayor de pronóstico adverso en la pancreatitis aguda y se incluye en los criterios de severidad de Atlanta. Balthazar y cols. produjeron un sistema de puntaje para la pancreatitis aguda basada en la presencia o ausencia de necrosis (*Cuadros 5 y 6*).^{16,17,53} Este sistema analiza TACs para evidenciar tanto pancreatitis como necrosis y permite el cálculo de un índice de severidad por TAC (*Cuadro 6*). En este estudio de 88 pacientes,⁵³ la mortalidad de aquellos con cualquier grado de necrosis pancreática fue de 23%, comparado con 0% para aquellos sin necrosis. Este estudio mostró que la presencia de más de 30% de necrosis del páncreas estaba más fuertemente asociado con morbilidad y mortalidad. Otro estudio en el Reino Unido en 73 pacientes, de los cuales sólo 32 fueron sometidos a TAC, observó que la necrosis predijo un resultado severo (muerte, complicación mayor, o una estancia hospitalaria mayor de 20 días) con una sensibilidad de 83%, pero con una especificidad de sólo 65% y no observó relación alguna entre la extensión de la necrosis y el resultado.⁵⁴ Un re-

CUADRO 4 CARACTERÍSTICAS DE SRIS

Frecuencia cardíaca	> 90 latidos/min
Temperatura	> 38 °C o < 36 °C
Estado respiratorio	Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o PaCO ₂ < 32 mm Hg
Cuenta de leucocitos	> 12,000 células/μL o < 4,000 células/μL o > 10% de bandas

CUADRO 5
PUNTUACIÓN POR TAC DE BALTHAZAR

Grado	Hallazgos por TAC
A	Normal.
B	Aumento focal o difuso del páncreas, incluyendo irregularidades del contorno y atenuación no homogénea.
C	Las anormalidades de la glándula pancreática en grado B más inflamación peripancreática.
D	Grado C más una colección líquida única.
E	Grado C más dos o más colecciones líquidas y/o la presencia de gas en o adyacente al páncreas.

Datos de Balthazar *et al.*⁵³ e Hirota *et al.*⁶⁰

CUADRO 6
ÍNDICE DE SEVERIDAD POR TAC

Grado de TAC	Puntuación asignada	Porcentaje de necrosis	Puntuación asignada
A	0	Ninguno	0
B	1	< 30	2
C	2	30-50	4
D	3	> 50	6
E	4		

NOTA. Grado de TAC basado en la puntuación de Balthazar (*Cuadro 5*) más necrosis pancreática con una puntuación máxima de 10 puntos. Datos de Balthazar *et al.*⁵³ e Hirota *et al.*⁶⁰

porte retrospectivo más grande en 268 pacientes⁵⁵ reportó que un índice de severidad por TAC > 5 se correlacionó significativamente con la muerte ($p = 0.0005$), estancia hospitalaria prolongada ($p < 0.0001$), y la necesidad de necrosectomía ($p < 0.0001$)

La extensión de la necrosis es uno de los factores importantes del índice de severidad por TAC. Los pacientes con un índice de severidad por TAC > 5 eran ocho veces más propensos a morir, 17 veces más propensos a tener una estancia hospitalaria prolongada, y 10 veces más propensos a ser sometidos a necrosectomía que sus contrapartes con puntajes por TAC < 5.⁵⁵ En un análisis retrospectivo de 99 pacientes con pancreatitis necrotizante admitidos a un solo centro de referencia, una necrosis más extensa estaba asociado a un aumento de la necesidad de intubación, pero ninguna diferencia en general en la falla orgánica, la necesidad de diálisis, o la mortalidad.⁵⁶ Sin embargo, un análisis retrospectivo reciente de un centro de referencia en la India, describió 276 pacientes (104 con pancreatitis necrotizante) y observó una asociación entre aumento de la extensión de la necrosis y falla orgánica y mortalidad.⁵⁷ En este reporte, la falla orgánica ocurrió en 5%

de aquellos con < 30% de necrosis, comparado con 24% en aquellos con 30-50% de necrosis y 50% en aquellos con > 50% de necrosis. Un número de estudios han documentado que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes con pancreatitis necrotizante desarrollan falla orgánica.^{56,58,59} El papel de la TAC como método para evaluar la severidad ha sido revisado.¹⁷

En resumen, el hallazgo de necrosis en una TACC está generalmente asociado a un peor pronóstico, pero sólo la mitad de los pacientes con necrosis desarrolla falla orgánica. La mortalidad de los pacientes con necrosis pancreática está aumentada en comparación con aquellos que no la tienen. Los datos son conflictivos sobre si una necrosis más extensa está asociada con un peor resultado clínico, pero el peso de la evidencia sugiere que una necrosis más extensa es más probable que esté asociado con falla orgánica y pobre resultado.

Se reporta que la imagen por resonancia magnética (RM) contrastada con gadolinio es equivalente a la TACC intravenoso para evaluar la severidad de la pancreatitis aguda, especialmente la presencia o ausencia de necrosis.^{2325,60,61} El medio de contraste (gadolinio) utilizado para RM no lleva el riesgo de deterioro de la función

renal asociado a medios de contraste yodados usados para TAC. La experiencia con esta técnica es limitada, y puede ser difícil efectuar una RM en individuos críticamente enfermos.

El juicio del pronóstico debe estar basado en toda la evidencia disponible (juicio clínico, sistemas de puntaje de factores múltiples, TAC, exámenes de laboratorio). Los resultados de un estudio reciente sugirió que el score por TAC de Balthazar es superior a los criterios de Ranson y el APACHE II y el APACHE III para predecir necrosis, pero es menos exacto para predecir falla orgánica.⁴⁵ En una comparación punto con punto de los criterios de Ranson, la escala de Glasgow, el APACHE II, la TAC, y varios marcadores séricos, el APACHE II superó los criterios de Ranson y los criterios de Glasgow, mientras que la combinación de hallazgos por TAC y los resultados del APACHE II mejoraron la habilidad predictiva en comparación con el APACHE II solo.⁶² En otro reporte reciente, las escalas de la TAC superaron al APACHE II.⁶³ Otros estudios han encontrado resultados opuestos, con el APACHE II superando a la TAC.⁶⁴ Estos datos advierten a los clínicos que la decisión más sabia es la de incorporar toda la información disponible en nuestra estimación de pronóstico.

La presencia de falla orgánica realmente no es un sistema predictivo, sino más bien un marcador de enfermedad severa. Los criterios de Atlanta definen sólo cuatro tipos de falla orgánica (choque, insuficiencia pulmonar, falla renal, y sangrado gastrointestinal), aunque la coagulación intravascular diseminada y las anormalidades metabólicas (hipocalcemia severa) se mencionan en el reporte original. En los criterios de Atlanta, la falla orgánica está presente o ausente y no se hace una diferenciación entre falla orgánica única o múltiple o entre falla orgánica transitoria o persistente. Isenmann y cols.⁶⁵ reportaron que un subgrupo de pacientes con pancreatitis aguda severa tuvieron una mortalidad significativamente más alta de lo esperado. Describieron a estos pacientes como teniendo pancreatitis aguda severa temprana. Estaban más propensos a desarrollar falla orgánica intratable. En este reporte, la pancreatitis aguda severa temprana se caracterizaba por la presencia de necrosis pancreática extensa y un curso clínico complicado. La mortalidad en este grupo fue sustancial (42 vs. 14%, $p = 0.0003$, en una comparación de 47 pacientes con pancreatitis aguda severa temprana y 111 sin falla orgánica). En el análisis retrospectivo mencionado previamente,⁵⁶ se observó que la mortalidad estaba especialmente aumentada en aquellos que presentaban falla orgánica al ingreso (47 vs. 8% en aquellos que no) o en

aquellos con falla orgánica múltiple (48 vs. 0% con falla de un solo órgano). Otro estudio de 121 pacientes⁶⁶ observó que la presencia de falla orgánica al ingreso llevaba una mortalidad general de 21% (vs. 3% en aquellos sin trastorno orgánico). La mortalidad estaba restringida al grupo que tenía tanto falla orgánica al ingreso como falla orgánica que se deterioraba con el tiempo. Aquellos con falla orgánica al ingreso que no presentaron deterioro no tuvieron mortalidad. Un análisis de 290 pacientes con pancreatitis severa prevista quienes habían participado en un ensayo aleatorizado de un antagonista de factor activador de plaquetas, que después se demostró era inefectiva, reportó un índice de mortalidad de 35% y un índice de complicación de 77% en aquellos con falla orgánica temprana y persistente, vs. 15 y 29%, respectivamente, para aquellos con falla orgánica temprana pero no persistente.⁶⁷ Otros estudios han llegado a conclusiones muy similares.⁶⁸ La presencia de falla orgánica temprana y falla orgánica persistente o en deterioro son por lo tanto los mejores marcadores de un resultado pobre y de muerte. Las revisiones planeadas para los criterios de Atlanta incluirán definiciones de severidad que incorporan no sólo la presencia de falla orgánica, pero también su cronometraje y persistencia. La falla orgánica puede ser cuantificada por varios sistemas, incluyendo las definiciones Atlanta, así como sistemas de puntaje desarrollados para la UCI tales como el sistema Marshall modificado⁶⁹ o el Sistema de Evaluación de Falla Orgánica Secuencial.⁷⁰

Una variedad de marcadores de laboratorio han sido identificados que pudieran permitir a los clínicos identificar pacientes con pancreatitis aguda severa (*Cuadro 7*). Los datos son limitados para estos marcadores, y no han sido incorporados al uso clínico rutinario con la excepción del hematócrito y la proteína C reactiva. La hemoconcentración (junto con la oliguria, la taquicardia, la hipotensión y la azoemia) se esperaría en pacientes con pérdida masiva al tercer espacio debido a pancreatitis aguda severa. Brown y cols. reportaron en un estudio prospectivo de cohorte que un hematócrito al ingreso $> 44\%$ y la falta de descenso a las 24 horas fueron buenos indicadores para la necrosis pancreática y predictores de falla orgánica.⁷¹ En este estudio el VPN del hematócrito a las 24 horas era de 96% para la pancreatitis necrotizante y 97% para la falla orgánica. Los pacientes que no experimentaron hemoconcentración eran menos propensos a desarrollar necrosis pancreática o falla orgánica. Un número de otros análisis retrospectivos, utilizando una amplia variedad de definiciones de hemoconcentración, alcanzaron conclusiones distintas.

CUADRO 7
MARCADORES POTENCIALES DE LABORATORIO DE PANCREATITIS AGUDA SEVERA

Péptido de activación de tripsinógeno	Suero u orina
Proteína C reactiva	Suero
Elastasa de leucocito polimorfonuclear	Suero
Interleucina 6	Suero
Interleucina 1 β	Suero
Factor de necrosis tumoral o receptores solubles del factor de necrosis tumoral	Suero
Quimiocinas (v. gr., interleucina 8)	Suero
Factor de activación de plaquetas	Suero
Procalcitonina	Suero
Antitrombina III	Suero
Sustancia P	Suero

CUADRO 8
RELACIÓN DE HEMATÓCRITO Y SEVERIDAD

Autores (referencia), año	Diseño del estudio	N	Definición de hemoconcentración	Sensibilidad	Especificidad
Baillargeon et al, ⁷³ 1998	Caso control	32 casos, 32 controles	Hematócrito \geq 47% y/o fracaso para disminuir a los 24 horas	34% al ingreso, 81% a las 24 horas	91% al ingreso, 88% a las 24 horas
Brown et al, ⁷¹ 2000	Cohorte	53	Hematócrito \geq 44% y/o fracaso para disminuir a los 24 horas	72% al ingreso, 94% a las 24 horas	83% al ingreso, 69% a las 24 horas
Lankisch et al, ⁷² 2001	Cohorte	316	Hematócrito $>$ 43% (hombres), hematócrito $>$ 39.6% (mujeres)	74% al ingreso, (35% si se usa un punto de corte de hematócrito $>$ 47%)	45% al ingreso (87% si se usa un punto de corte de hematócrito $>$ 47%)
Remes-Troche et al, ⁷⁴ 2005	Cohorte	336	Hematócrito $>$ 44% (hombres), hematócrito $>$ 40% (mujeres)	59% al ingreso	35% al ingreso

Mientras algunos investigadores observaron una exactitud razonable para el hematócrito de ingreso, otros han encontrado a la hemoconcentración menos útil para predecir el resultado en la pancreatitis aguda⁷²⁻⁷⁴ (*Cuadro 8*). También se demostró en un estudio reciente que un nivel elevado de creatinina sérica ($>$ 2.0 mg/dL) y/o una hiperglicemia marcada ($>$ 250 mg/dL) al ingreso son predictivos de mortalidad.⁷⁵ El nivel de amilasa o lipasa sérica al ingreso no es un predictor útil de resultado.

La proteína C reactiva se utiliza ampliamente en Europa como predictor de pancreatitis severa. Los valores

de proteína C reactiva al ingreso no son predictivos del resultado,⁴⁹ pero su medición a los 48 horas tiene una exactitud razonable.⁷⁶ La mayoría de los estudios utilizan un punto de corte de 150 mg/L. En una revisión sistemática de la proteína C reactiva,³⁵ la sensibilidad a las 48 horas para la pancreatitis severa fue de 80% con una especificidad de 76%, un VPP de 67%, y un VPN de 86%. Estos valores fueron comparables (y en algunos estudios superiores) al valor predictivo de los criterios de Ranson o los criterios de Glasgow y los puntajes de APACHE II. La proteína C reactiva no es utilizada am-

pliamente en los Estados Unidos para este propósito, pero merece una aplicación clínica más amplia.

En resumen, no existe ninguna prueba o sistema específico altamente sensible que pueda medir con exactitud el pronóstico al ingreso. Al momento del ingreso, el juicio clínico debe tomar en cuenta los factores de riesgo clínicos (edad, condiciones comórbidas, obesidad), así como evidencia de la presencia o ausencia de SRIS, evidencia de otras características de preocupación (delirio, coma), falla orgánica al ingreso, y las anormalidades de laboratorio rutinariamente disponibles (hipoxia, azoemia, hemoconcentración). El uso de la escala APACHE II al ingreso es un adjunto razonable para la toma de decisiones clínicas. Este abordaje tiene un VPN relativamente bueno (los pacientes que no tienen ninguno de estos factores de riesgo son muy poco propensos a desarrollar pancreatitis severa), pero sólo un modesto VPP (muchos pacientes con algunas de estas características no desarrollarán pancreatitis aguda severa). No obstante, estas consideraciones son razonables para determinar si los pacientes deben ser manejados en la UCI o en una Unidad de Cuidados Intermedios o si una cama habitual de sala médica es adecuada. Una predicción refinada de severidad a los 48 horas puede lograrse por medio del uso de la escala APACHE II, el nivel de proteína C reactiva, y/o un juicio clínico en curso. Las TACs pueden proporcionar información pronóstica adicional a las 72 horas. Para este momento, claro, ya puede ser obvio que el paciente tiene enfermedad severa basada en SRIS persistente o el desarrollo de falla orgánica única o múltiple. El desarrollo de falla orgánica define la pancreatitis aguda severa, pero no todas las fallas orgánicas son igualmente mórbidas. La falla orgánica temprana (al ingreso), la falla orgánica persistente (más allá de 48-72 horas), y la falla orgánica múltiple están particularmente asociadas con morbilidad y mortalidad.

DETERMINACIÓN DE LA ETIOLOGÍA

La determinación correcta de la etiología permite al clínico escoger el tratamiento más apropiado para un paciente individual. Los avances en la imagenología transversal, la biología molecular y la genética han ampliado de manera importante el espectro de posibles etiologías, aunque quizás 10-15% de los casos de pancreatitis aguda permanecen sin explicar (*Cuadro 9*). La causa más común de pancreatitis aguda en la mayoría de las áreas del mundo son los cálculos biliares (incluyendo microlitiasis), los cuales explican cuando menos el 35-40% de los casos^{77,78} y significativamente más en algunas re-

giones. El abuso del alcohol usualmente está enlistado como la segunda causa más común, a pesar del hecho de que la pancreatitis aguda raramente ocurre en pacientes alcohólicos sin cambios subyacentes de pancreatitis crónica ya establecida (es decir, es poco probable que una "borrachera" resulte en pancreatitis aguda). El alcohol es responsable de aproximadamente 30% de todos los casos de ataques agudos en los Estados Unidos.

El diagnóstico de pancreatitis biliar o por cálculo biliar se debe sospechar basado en las características demográficas del paciente, las anormalidades de las pruebas de funcionamiento hepático en el momento del ataque, y/o los resultados de la ultrasonografía abdominal que demuestra colelitiasis o dilatación del conducto biliar. La pancreatitis por cálculo biliar es mucho más común en mujeres y en individuos más ancianos. Si un ataque de pancreatitis está asociado con elevación de la alanina aminotransferasa sérica a > 3 veces el límite superior de lo normal, hay una probabilidad de 95% de que el origen de la pancreatitis biliar.^{14,15} Un número de estudios han analizado la exactitud predictiva de las pruebas de función hepática para la pancreatitis biliar y han propuesto una variedad de puntos de corte diferentes (v. gr., un nivel de alanina aminotransferasa > 2 veces el límite superior de lo normal, bilirrubina sérica > 2 mg/dL). En general, cualquier anormalidad significativa de las químicas hepáticas en un paciente con pancreatitis aguda debe incrementar la posibilidad de un origen biliar. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda serán sometidos a ultrasonografía abdominal. Si se identifican cálculos biliares o un conducto biliar dilatado, la pancreatitis de origen biliar también es muy probable. Se puede fallar en identificar los cálculos biliares en ultrasonografía en algunos pacientes con pancreatitis biliar (habitualmente debido a pobre visualización por gas que se sobrepone); el repetir la ultrasonografía después de la recuperación usualmente lleva al diagnóstico en estos pacientes. El método más exacto para identificar colelitiasis o coledocolitiasis en un paciente con pancreatitis aguda es la ultrasonografía endoscópica (USE). Varios reportes recientes documentan la exactitud de esta técnica, pero también observan que la combinación de características clínicas (edad, sexo), de laboratorio, y de ultrasonido transabdominal continúan siendo bastante exactas para identificar pacientes con pancreatitis biliar aguda.⁷⁹⁻⁸³

No hay ningún método definitivo para hacer una prueba del alcohol como causa de pancreatitis y ningún umbral mínimo de consumo del alcohol debajo del cual el alcohol no cause pancreatitis. La mayoría de los pacien-

CUADRO 9
CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

Biliares

Cálculos biliares, microlitiasis, “lodo biliar”

Alcohol

Variantes anatómicas

Páncreas divisum, quiste del colédoco, duplicación duodenal, santorínicele, divertículos duodenales

Obstrucciones mecánicas al flujo de jugo pancreático

Ampulares: tumores benignos y malignos, estenosis o disfunción de la DEO

Ductal: Cálculos, estenosis, masas (incluyendo tumores), moco (v. gr., neoplasia mucinosa papilar intraductal), parásitos (*Ascaris*)

Metabólico

Hipercalcemia, hipertrigliceridemia

Fármacos

Toxinas

Trauma

Contusa y penetrante, instrumentación (CPRE, biopsia pancreática)

Isquemia

Hipotensión, arteritis, embólico

Hipotermia

Infecciones

Viral (parotiditis, Coxsackie A, virus de la inmunodeficiencia humana)

Bacteriana/otro: *M. tuberculosis*, *mycoplasma*Parásitos (*Ascaris*)

Venenos (araña, monstruo de Gila)

Autoinmune

Con o sin enfermedades autoinmunes asociadas (síndrome sicca, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca)

Genético (familiar, esporádico)

Idiopática

tes, sin embargo, tendrán una historia de uso prolongado y sustancial del alcohol o, raramente, una ingesta importante. Las preguntas CAGE [por sus siglas en inglés] (¿Have you ever felt you should cut down on your drinking? ¿Alguna vez ha sentido que debe disminuir su consumo de bebida? ¿Have people annoyed you by criticizing your drinking? ¿Lo han molestado por medio de criticar su costumbre de tomar? ¿Have you ever felt bad or guilty about your drinking? ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su costumbre de tomar? ¿Have you ever had a drink first thing in the morning [eye opener] to steady your nerves or get rid of a hangover? ¿Alguna vez ha tomado en primer lugar por la mañana [un abre ojos] para tranquilizarse o curarse una resaca?) y discusiones con los miembros de la familia son adyuvantes útiles para identificar el abuso del alcohol como causa potencial.

En pacientes sin colelitiasis, o en quienes ya se les ha extraído la vesícula biliar, y que obviamente no toman alcohol, un número de causas menos comunes se pueden considerar. Las anormalidades anatómicas que pre-

disponen a pancreatitis aguda incluyen el páncreas divisum, quistes del colédoco (con o sin una unión ductal pancreatobiliar anómalo), duplicación duodenal, adenomas y carcinomas ampulares, y otras obstrucciones mecánicas al conducto pancreático, incluyendo cálculos, estenosis benignas y malignas, mucina (asociado con tumores secretores de mucina), parásitos, y disfunción del esfínter de Oddi (DEO). El origen maligno de la pancreatitis aguda (típicamente adenocarcinoma ductal, pero ocasionalmente tumores neuroendocrinos y otros), merece especial mención. Episodios de pancreatitis pueden preceder el desarrollo de malignidad manifiesta en el páncreas por varios meses. Una pancreatitis recurrente inexplicable en la edad media o mayor, debe levantar la sospecha de malignidad subyacente, la cual debe ser buscada cuidadosamente. El páncreas divisum es común en la población (7-8% de la población blanca, aunque es raro en personas negras y asiáticas), pero muy pocos de estos pacientes realmente desarrollan pancreatitis. La DEO se refiere a una colección de síndromes asociados con estenosis o espasmo del músculo del esfínter que

controla el flujo de la bilis y el jugo pancreático hacia el duodeno. Hay sistemas de clasificación para la DEO pancreática, que varía del tipo I (episodios documentados de pancreatitis reincidente) al tipo III (dolor “tipo-pancreatitis” en ausencia de documentación de reincidencia). La importancia relativa de la DEO como causa de pancreatitis reincidente inexplicable no se conoce, y el efecto de la terapia endoscópica no está claramente definida.⁸⁴⁻⁸⁶ La evaluación de la DEO requiere de manometría especializada del esfínter del conducto pancreático al momento de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la cual sólo está disponible en ciertos centros (de referencia) especializados.

Las anormalidades metabólicas que predisponen a la pancreatitis aguda incluyen hipercalcemia (casi siempre como resultado de hiperparatiroidismo) e hipertrigliceridemia (típicamente con niveles séricos de triglicéridos > 1,000 mg/dL). Se debe recordar que la pancreatitis aguda puede causar elevaciones en los niveles de triglicéridos también, pero no a este nivel tan alto. Las reacciones medicamentosas frecuentemente son consideradas culpables de la pancreatitis aguda, aunque frecuentemente se descubre posteriormente que el medicamento “culpable” es sólo un espectador inocente. Más de 300 medicamentos han sido asociadas con ataques de pancreatitis aguda (*Cuadro 10*).^{87,88} Los antimetabolitos, tales como la azatioprina y la 6-mercaptopurina, están particularmente propensos a causar pancreatitis aguda, así como muchas de las drogas utilizadas en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (por toxicidad directa o por medio de inducir hipertrigliceridemia). Se ha observado que las toxinas, tales como los pesticidas organofosforados, causan pancreatitis aguda a través de hiperestimulación colinérgica. Los traumatismos contusos o penetrantes pueden causar pancreatitis; se incluiría con esto la instrumentación de la glándula, como en la CPRE. Afortunadamente, la pancreatitis post-CPRE habitualmente es leve, pero en 2-3% de los casos la enfermedad es severa (asociado con necrosis de la glándula) y sí ocurren fatalidades. La isquemia del páncreas asociada a hipotensión, inflamación arterial (arteritis, como en el lupus eritematoso sistémico), y el embolismo arterial sistémico (v. gr., después de cateterización cardíaca) pueden causar pancreatitis aguda, así como lo puede hacer la hipotermia (los efectos se enmascaran hasta la fase de recuperación). La infección con ciertos virus, incluyendo el virus de la parotiditis, Coxsackie A, y el virus de la inmunodeficiencia humana pueden causar pancreatitis aguda. Ciertas infecciones bacterianas, incluyendo aque-

llas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, y micoplasma, también pueden ser culpables. Los venenos de ciertos arácnidos y reptiles (v. gr., la araña reclusa parda, algunos escorpiones y el monstruo de Gila) pueden ser tóxicos al páncreas, causando pancreatitis por medio de hiperestimulación colinérgica.

Causas recientemente identificadas de pancreatitis aguda aparentemente inexplicable incluyen pancreatitis autoinmune y formas genéticas de pancreatitis. Se ha reconocido que algunos pacientes con trastornos autoinmunes que varían desde síndrome sicca a colangitis esclerosante primaria a hepatitis autoinmune pueden tener un proceso autoinmune que involucra también el páncreas. Estos pacientes pueden tener niveles elevados de

CUADRO 10
ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS CON PANCREATITIS AGUDA

Asociación definitiva	
Aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalamina)	Pentamidina
L-asparaginasa	Sulfonamida
Azatioprina	Tetraciclina
Didanosina	Tiacidas
Estrógeno	Ácido valproico
Furosemida	Alcaloides de la vinca
	6-mercaptopurina
Asociación probable	
Clortalidona	Inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA
Ciclosporina	Metronidazol
Ácido etacrínico	Rifampicina
FK-506	Esteroides
Asociación posible	
Acetaminofén	
Amiodarona	
Atenolol	
Carbamacepina	
Clorpromacina	
Colestiramina	
Cisplatino	
Medio de contraste	
Danazol	
Diazóxido	
Difenoxilato	
Ergotamina	

Adaptado de Runzi and Layer.⁸⁷

inmunoglobulina G subclase 4 sérico (IgG4), un páncreas abultado en imagenología transversal, y anomalías en el conducto pancreático en la CPRE (típicamente estenosis largas o multifocales, habitualmente sin dilatación importante del conducto pancreático).^{89,90} Estos pacientes raramente se presentan con pancreatitis aguda o subaguda, de manera más común presentan pancreatitis crónica o una masa pancreática que puede ser confundida con carcinoma pancreático. Debido a que hay algunos datos que sugieren que este trastorno puede revertir o aún curarse con corticosteroides, el diagnóstico debe ser considerado en la pancreatitis aguda de origen incierta. La pancreatitis familiar (o genética) se refiere a un grupo interesante de condiciones en los cuales la predisposición para el desarrollo de pancreatitis crónica (y ocasionalmente aguda) está determinada genéticamente. Las familias con conglomeración de pancreatitis han sido conocidas por los investigadores durante medio siglo, pero el hallazgo pivote por Whitcomb y cols.,⁹¹ de una mutación de sentido erróneo de un solo gen que afecta al tripsinógeno catiónico y la identificación subsecuente de otras mutaciones en esta molécula en familias afectadas, ha abierto la puerta a un entendimiento más amplio de la susceptibilidad genética a tanto la pancreatitis aguda como la crónica. Los pacientes con mutaciones del tripsinógeno en última instancia desarrollan pancreatitis crónica, la cual en forma temprana durante el curso clínico puede presentarse como una pancreatitis aguda inexplicable. Estas mutaciones del tripsinógeno son autosómico dominantes, y la historia familiar usualmente es sugestiva de ese tipo de herencia.⁹²

Los pacientes que son heterocigotos mixtos para una variedad de mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) pueden desarrollar pancreatitis en ausencia de las características clásicas sinopulmonares de la fibrosis quística.^{93,94} Mientras que la mayoría de estos pacientes con mutaciones de CFTR son evaluados por pancreatitis crónica inexplicable, algunos desarrollarán agudizaciones y serán considerados como pancreatitis aguda. Las mutaciones del CFTR también podrían preparar el terreno para la susceptibilidad a la pancreatitis aguda debido a un insulto independiente a la glándula. Como ejemplo, parece que se ha establecido un enlace entre las mutaciones genéticas de CFTR y la ocurrencia de pancreatitis aguda en pacientes con páncreas diviso.⁹⁵ Las mutaciones en el inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1 (SPINK-1) también han sido descritos en pacientes con pancreatitis (principalmente crónica, pero ocasionalmente aguda) inexplicable.^{96,97} Una

discusión detallada de la genética de la pancreatitis va más allá del alcance de esta revisión. Mientras que muchas de estas mutaciones pueden estar asociadas con pancreatitis aguda, la presentación primaria es la pancreatitis crónica (o la malignidad pancreática). Muchos pacientes con estas mutaciones quizás no desarrollen pancreatitis. El escrutinio genético para estas mutaciones actualmente no se recomienda en pacientes con pancreatitis aguda inexplicable por un número de razones, incluyendo complejidad, costo, y un rendimiento relativamente bajo. Sin embargo, es probable que el escrutinio genético juegue un papel cada vez más prominente en la evaluación de la pancreatitis idiopática en un futuro cercano.

Una historia clínica detallada, pruebas de laboratorio sencillos, y estudios de imagen como la ultrasonografía abdominal revelarán la causa probable de la pancreatitis aguda en muchos casos. Estos pasos iniciales relativamente sencillos identificará la mayoría de los pacientes con las dos causas más comunes de pancreatitis aguda: cálculos biliares y alcohol. La historia también puede identificar una historia de hiperlipidemia, exposición a medicamentos, eventos iatrogénicos (v. gr., émbolos después de cateterización cardíaca, pancreatitis post-CPRE), o trastornos autoinmunes asociados (v. gr., síndrome sicca) que pueden proporcionar pistas importantes de la etiología. Los estudios de laboratorio deben incluir las pruebas de función hepática y los niveles séricos de calcio y triglicéridos. Puede pasarse por alto la hipertrigliceridemia si se obtiene sangre después de que el paciente haya tenido ayuno durante cualquier periodo prolongado de tiempo. En esta situación, es apropiado repetir la estimación de niveles de triglicéridos en ayunas después de la recuperación. Ocasionalmente, los pacientes con un nivel de triglicéridos en ayunas elevado, pero no al nivel que típicamente causa pancreatitis, tendrán un nivel de triglicéridos posprandial dramáticamente elevado. En pacientes con la sospecha de pancreatitis autoinmune, también se deben obtener los niveles de anticuerpos antinucleares e IgG4 sérico, aunque la elevación del nivel de IgG4 ya no se considera patognomónica para esta condición.

Cuando estas etiologías potenciales más comunes se excluyen por la historia, estudios de laboratorio y estudios de imagen, se deben considerar las condiciones más raras o inusuales. En pacientes con una vesícula biliar intacta, la colelitiasis o microlitiasis oculta es la etiología más probable. La colelitiasis oculta (no observado por ultrasonografía) se detecta de mejor manera por medio de repetir la ultrasonografía transabdominal o por

USE o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). El estándar de oro para el diagnóstico de microlitiasis es el análisis de la bilis de la vesícula biliar, obtenido habitualmente por medio de la administración de colestocinina y obtener la bilis "B" más oscura a través de un endoscopio, tubo o catéter. No hay un método universalmente aceptado para analizar la bilis y ningún criterio universal para lo que constituye un resultado de prueba anormal.⁹⁸ Hay evidencia de que el USE puede identificar pacientes con microlitiasis, con una sensibilidad de aproximadamente 90%.⁸⁰⁻⁸³ El hallazgo de "lodo" en la vesícula biliar en USE o ultrasonografía transabdominal puede ser difícil de interpretar porque el "lodo" puede formarse con ayuno prolongado (común en pancreatitis) y puede representar la consecuencia en vez de la causa de la pancreatitis.

Dada la falta de un método estandarizado para diagnosticar microlitiasis, puede considerarse la colecistectomía empírica en pacientes con la vesícula biliar *in situ* y con pancreatitis aguda recurrente inexplicable.^{84,99,100} Esto es un abordaje razonable en pacientes seleccionados con vesícula biliar *in situ* quienes han tenido ataques recurrentes o en quienes otras etiologías comunes (alcohol, metabólico, estructural) han sido descartados por la historia, los estudios de laboratorio de escrutinio, y estudios de imagen.

La consideración de malignidad como una etiología potencial de pancreatitis aguda inexplicable sería apropiado en pacientes con riesgo (edad mayor de 40 años) y/o pacientes con características asociadas alarmantes (pérdida de peso, diabetes mellitus de inicio reciente). En un paciente tal, si aún no se ha efectuado, es apropiado tomar imágenes transversales del páncreas y del conducto pancreático. Esto podría incluir una TAC con protocolo de páncreas o RM, frecuentemente realizada con CPRM. Alternativamente, el USE podría utilizarse en esta situación para indagar no sólo malignidad, sino también evaluar para tumores ampulares, dilatación del conducto pancreático, signos de pancreatitis crónica subyacente, y microlitiasis. El USE es particularmente aplicable a esta situación. Si el USE no está disponible, se prefieren la RM y la CPRM antes de considerar la CPRE.

Si en última estancia la CPRE se efectúa, debe hacerse en un entorno con experiencia apropiada y el apoyo técnico para evaluar y tratar el páncreas divisum, las estenosis benignas y malignas del conducto, las lesiones ampulares, y las anomalías congénitas tales como coledocoele o una unión pancreaticobiliar anómala. Si estas etiologías no se identifican, la manometría para DEO debe considerarse e idealmente efectuarse en el

mismo entorno. Si se efectúa, es apropiado medir las presiones tanto en el esfínter biliar como pancreático porque las elevaciones en la presión de reposo en el esfínter quizás no siempre afecten ambos segmentos del esfínter. Se cree que las elevaciones sostenidas de la presión basal del esfínter (por encima de la basal del duodeno) > 40 mm Hg son indicación de esfinterotomía biliar y/o pancreática. El papel y el momento para efectuar la CPRE en pacientes con pancreatitis inexplicable y la importancia del páncreas divisum y la DEO son controversiales.^{84-86,98-101} La CPRE es más apropiada en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o reincidente.^{100,101} Típicamente, la CPRE no se efectúa después de un episodio único de pancreatitis aguda a menos que haya evidencia de laboratorio o de imagen de un cálculo en la vía biliar. Es importante para los clínicos recordar que la mayoría de los pacientes con un episodio único de pancreatitis aguda inexplicable no presentan un segundo ataque.^{102,103}

El caso raro de pancreatitis aguda (en vez de crónica) asociada con trastornos genéticos puede ser dilucidado sólo por estudios específicos para las mutaciones más comunes (v. gr., en el tripsinógeno catiónico, CFTR, SPINK-1). Desafortunadamente, en este momento no hay un tratamiento específico para la pancreatitis de origen genético. Es una precaución inteligente enviar a los pacientes con una base genética sospechada de su pancreatitis a un consejero genético antes de hacer estudios, ya que el escrutinio genético tiene la posibilidad de plantear dudas incómodas acerca de la paternidad o maternidad que el gastroenterólogo está mal preparado para manejar.

MANEJO

El manejo de pacientes con pancreatitis aguda debe incluir las medidas de apoyo general con vigilancia estrecha, esfuerzos para limitar las complicaciones y un tratamiento apropiado si ocurren complicaciones, y la prevención de recurrencias.

Atención general de apoyo

La atención de apoyo incluye un triage apropiado, resucitación adecuada con líquidos, corrección de desequilibrios electrolíticos y metabólicos, control efectivo del dolor, y provisión de nutrición si se anticipa un periodo prolongado de tiempo de "nada por vía oral." Las decisiones de triage sobre el uso de una unidad de cuidados intermedios o una UCI se basan en la presencia de

SRIS, falla orgánica, condiciones comórbidas severas u otros factores tales como hemoconcentración o sistemas de puntaje de factores múltiples. Estas decisiones serán influenciadas por la intensidad relativa del apoyo de enfermería disponible en estas unidades en hospitales individuales. La presencia de hipoxia, taquipnea, delirio, sangrado gastrointestinal significativo, datos de pérdida hídrica masiva al tercer espacio (hipotensión, taquicardia, azoemia, hemoconcentración marcada), o evidencia de SRIS podría ameritar la consideración de triage a un ambiente de UCI.

Una reanimación temprana adecuada con líquidos es crucial en el manejo apropiado. Aún en pancreatitis aguda relativamente leve, la pérdida de líquidos puede ser significativa. En pancreatitis aguda severa, la necesidad de líquidos de 5 L o más diariamente son frecuentes. En modelos animales, la reanimación adecuada con líquidos reduce morbilidad y mortalidad.^{104,105} La hemoconcentración, un marcador más sustancial de pérdidas al tercer espacio, está asociado en algunos estudios a una mayor probabilidad de necrosis pancreática y falla orgánica.⁷¹ En un análisis retrospectivo, todos los pacientes que desarrollaron una hemoconcentración que empeoraba después de 24 horas del ingreso al hospital a pesar de los intentos de reanimación con líquidos desarrollaron pancreatitis necrotizante.¹⁰⁶ La hipotensión o el choque pueden ocurrir no sólo como consecuencia de pérdidas masivas de líquidos, sino también debido a un decremento en la resistencia vascular pulmonar y a un aumento compensatorio del índice cardíaco, similar al síndrome de sepsis.¹⁰⁷ Finalmente, la habilidad de la microcirculación pancreática de vasodilatarse en respuesta a la hipoperfusión esta bastante limitada. Tomado en conjunto, estas observaciones apoyan el papel de la reanimación vigorosa con líquidos. Los cristaloides son preferidos en la mayoría de los casos. Los coloides pueden ser considerados en situaciones limitadas: paquete globular cuando el hematócrito cae por debajo de 25% y albúmina si el nivel de albúmina sérica cae a < 2 g/dL. Una adecuada reanimación con líquidos debe producir un gasto urinario de cuando menos $0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg de peso corporal}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en ausencia de insuficiencia renal. Las complicaciones de la terapia con líquidos incluyen alteraciones electrolíticas y sobrecarga de líquidos. Este último es el más preocupante, especialmente en pacientes que han desarrollado disfunción cardiovascular o un síndrome de fuga capilar pulmonar (síndrome de distrés respiratorio agudo) como consecuencia de una pancreatitis aguda. En esta situación, el uso de un catéter venoso central o de la

arteria pulmonar podría ser de utilidad para estimar las necesidades de líquidos.

Se requiere de oxígeno suplementario en muchos pacientes. La hipoxia es bastante común en la pancreatitis aguda debido a la restricción por dolor, atelectasias, derrames pleurales, y la apertura de derivaciones intrapulmonares.¹⁰⁸ El síndrome de distress respiratorio aguda ocurre en hasta 20% de pacientes con pancreatitis aguda severa. Los pacientes con pancreatitis aguda severa o moderadamente severa deben ser vigilados por medio de oximetría de pulso durante las primeras 48-72 horas. El paciente con hipoxia persistente o progresiva usualmente requerirá de ingreso a una UCI y posiblemente el uso de ventilación mecánica. Los derrames pleurales habitualmente no requieren de toracocentesis a menos que sean grandes e interfieran con la ventilación.

Un número de anomalías electrolíticas y otras metabólicas pueden desarrollarse en el entorno de la pancreatitis aguda.¹⁰⁸ La hipocalcemia es relativamente común y se incluye en algunos de los sistemas de puntaje de factores múltiples para pronóstico como marcador de pobre pronóstico. La hipoalbuminemia es el factor más importante que causa niveles séricos de calcio bajos, porque la mayoría de los pacientes tienen niveles normales de calcio ionizado. La corrección de la hipocalcemia usualmente no se necesita a menos que los niveles iónicos de calcio sean bajos o que se desarrollen signos de inestabilidad neuromuscular (tetania, signo de Chvostek o signo de Trousseau). Los niveles de magnesio también frecuentemente están bajos en esta situación y pueden, de hecho, explicar algo de la hipocalcemia. La hiperglicemia también es común y, como el calcio, se incluye como marcador de pobre pronóstico en sistemas de puntaje de factores múltiples. La hiperglicemia puede ser debida a terapia nutricional parenteral, una liberación inapropiadamente disminuida de insulina, gluconeogénesis aumentada, y una disminución en la utilización de glucosa. La insulina, cuando menos de manera temporal, se necesita en la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda severa y muchos con enfermedad más leve. La hiperglicemia substancialmente empeora la función neutrofílica¹⁰⁹ y puede aumentar el riesgo de infecciones pancreáticas secundarias así que el monitoreo cuidadoso de los niveles de glucosa sérica y el uso de esquemas de insulina para mantener los niveles de glucosa sanguínea en buen control están justificados. La hipertrigliceridemia está asociada a pancreatitis aguda, tanto como etiología como consecuencia. La hipertrigliceridemia ocurre en aproximadamente 20% de pacientes con pancreatitis aguda. Niveles de triglicé-

dos séricos $>1,000$ mg/dL son la causa, más que la consecuencia, de pancreatitis aguda. Estos pacientes usualmente tienen una hiperlipoproteíemia tipo IV o V subyacente, frecuentemente asociada a diabetes mellitus.¹¹⁰ Los niveles de triglicéridos usualmente caen rápidamente cuando se le indica al paciente ayuno, pero algunos pacientes ocasionalmente pueden requerir plasmaféresis para reducir los niveles de triglicéridos (aquellos con una hipertrigliceridemia muy severa o mujeres embarazadas). También se necesita un control cuidadoso de los niveles de glucosa sanguínea para facilitar el control de los niveles séricos de triglicéridos.

El control adecuado del dolor es importante para un manejo apropiado. Usualmente se necesitan analgésicos parenterales. El uso de analgesia controlada por el paciente es usualmente ventajoso. Se usa un número de narcóticos parenterales, incluyendo meperidina, morfina, hidromorfona, y otros. En el pasado, la morfina se evitaba debido a la preocupación de que pudiera causar espasmo del esfínter de Oddi y así empeorar la pancreatitis aguda, aunque no hay evidencia en humanos de que esto sea cierto.¹¹¹ La meperidina no está exenta de efectos colaterales, incluyendo la acumulación de un metabolito neurotóxico (normeperidina) y una duración de acción relativamente corta, y muchos hospitales tienen severamente limitada la disponibilidad de meperidina intravenosa. Puede preferirse la hidromorfona.

El abordaje al apoyo nutricional ha experimentado cambios sustanciales en los últimos años. Se debe considerar apoyo nutricional cuando exista la probabilidad de que los pacientes no puedan comer durante cuando menos siete días. La alimentación artificial no tiene papel o beneficio en pacientes con pancreatitis aguda leve quienes se espera que empiecen a comer antes de siete días. En el pasado, el uso de nutrición parenteral total (NPT) se consideraba estándar. Se creía que la NPT permitía la alimentación sin estimular el páncreas evitando empeorar la pancreatitis aguda. La NPT está asociado a un número de complicaciones, particularmente hiperglicemia y sepsis asociada al catéter. Ambas complicaciones pueden estar relacionadas, cuando menos en parte, a sobrealimentación y cargas de carbohidratos excesivas. El aporte de nutrición enteral elemental al yeyuno medio o distal no estimula la secreción pancreática.^{112,113} Un número de ensayos han sido llevados a cabo que comparan la terapia nutricional enteral con la parenteral en pacientes con pancreatitis aguda. Un metaanálisis de seis ensayos aleatorizados de NPT comparada con nutrición enteral¹¹⁴ a través de un tubo nasoyeyunal colocado más allá del ligamento de Treitz observó una reducción ge-

neral de infecciones en aquellos que recibían nutrición enteral (riesgo relativo, 0.45; IC 95%, 0.26-0.78) y una reducción en la necesidad de cirugía pancreática (riesgo relativo, 0.48; IC 95%, 0.23-0.99), pero sin una reducción en otras complicaciones (falla orgánica) o mortalidad. Todos estos estudios también han mostrado que la nutrición enteral es menos costosa que la NPT. La ventaja en costo y mejoría en cuando menos algunos resultados importantes han dado lugar a un cambio general hacia la nutrición enteral en pacientes con pancreatitis aguda. Mientras que la mayoría de los estudios han incorporado la alimentación nasoyeyunal, algunos en su lugar han utilizado la alimentación nasogástrica o nasoduodenal. La entrega de un suplemento elemental o semielemental al duodeno reduce la estimulación pancreática en aproximadamente 50%, comparado con el aporte de formulas poliméricas complejas.¹¹⁵ El páncreas inflamado puede responder menos a la estimulación por nutrientes en el duodeno que lo que se creía previamente, pero no es completamente insensible a la estimulación.¹¹⁶ Un ensayo aleatorizado pequeño reciente comparó la alimentación nasoyeyunal con la nasogástrica, utilizando una fórmula semielemental baja en grasas, en 50 pacientes con pancreatitis aguda severa predicha y no encontraron diferencias en morbilidad o mortalidad.¹¹⁷ Un segundo estudio aún más pequeño llegó a conclusiones similares,¹¹⁸ pero otro pequeño estudio que comparaba la alimentación nasogástrica con la NPT observó un aumento en complicaciones pulmonares y totales en el grupo nasogástrico.¹¹⁹ Estos estudios no son definitivos, y se necesitan estudios confirmatorios en grupos más grandes de pacientes antes de aceptar la alimentación nasogástrica o nasoduodenal en la práctica clínica amplia.

En resumen, hay evidencia en aumento de que la alimentación con un tubo nasoyeyunal es menos costosa y menos mórbida que NPT y es el método preferido para entregar nutrición en los pacientes con pancreatitis aguda severa. Algunas advertencias son importantes. La presencia de íleo severo puede limitar la tolerancia a la alimentación enteral y la NPT puede ser necesaria. Los tubos son algo difíciles de colocar y pueden requerir de endoscopia para su colocación. Un número de técnicas han sido descritas, la mayoría utilizando una guía con colocación del tubo después de retirado el endoscopio. Técnicas que utilizan endoscopios de pequeño calibre transnasalmente y endoscopios estándar transoralmente con un dispositivo de transferencia nasal para sacar el alambre por la nariz son igualmente efectivas. El mantener el tubo en su posición puede ser un reto, y puede ser necesaria colocar un clip para anclar el tubo a la pared yeyunal puede ser necesario.

Terapias para limitar la frecuencia o severidad de complicaciones

Se han implementado una amplia variedad de terapias propuestas como métodos para reducir complicaciones. La meta de estas terapias es reducir las complicaciones de falla orgánica e infecciones secundarias. Estas estrategias han sido mayormente inefectivas, con algunas excepciones notables.

Esfuerzos para hacer “descansar” al páncreas. La suposición de que al limitar la secreción pancreática se mejora el resultado parece lógica y ha sido parte de las estrategias de manejo por muchos años. El método más simple de limitar la secreción pancreática es indicando ayuno. Realmente no hay ninguna evidencia de que esta estrategia de manejo reduce falla orgánica o infecciones secundarias, pero los pacientes con pancreatitis raramente se les permite comer debido a náusea y dolor. Un número de estrategias han sido estudiadas para reducir la estimulación pancreática, más allá de lo que puede lograrse al indicar ayuno. Éstos incluyen la succión nasogástrica, antagonistas de los receptores de H^2 , inhibidores de la bomba de protones, atropina, 5-fluorouracilo, somatostatina y octreótida. Los datos que apoyan el uso de estas maniobras y agentes no son muy convincentes. Doce pequeños ensayos controlados que comparaban somatostatina con tratamiento de apoyo o placebo han sido reportados, de los cuales seis eran aleatorizados. Un metaanálisis de estos ensayos aleatorizados¹²⁰ no encontró mejoría en la pancreatitis leve, pero una reducción en la mortalidad general en pacientes con pancreatitis severa (OR 0.39; IC 95%, 0.18-0.86). Un metaanálisis similar de siete ensayos aleatorizados de octreótida¹²⁰ no encontró efecto en la pancreatitis leve y ninguna reducción estadísticamente significativa en la mortalidad general en la pancreatitis severa (OR 0.64; IC 95%, 0.38-1.09). Al incluir tres estudios controlados, pero no aleatorizados utilizando octreótida, la mejoría en la mortalidad general alcanzó significancia estadística. Notablemente, el único ensayo más grande (por mucho) de octreótida en 302 pacientes con pancreatitis aguda moderada a severa no encontró absolutamente ningún efecto sobre la mortalidad, la falla orgánica, o las infecciones secundarias.¹²¹ La somatostatina no es fácilmente disponible en los Estados Unidos, y los datos sobre octreótida son controversiales, así que ninguno de los dos puede recomendarse actualmente como manejo rutinario para la pancreatitis aguda. Algunas de estas estrategias pueden ser útiles en pacientes con pancreatitis aguda, a pesar del hecho de que no tienen un efecto sobre el

resultado de la pancreatitis aguda. Por ejemplo, una sonda nasogástrica puede ser de beneficio para náusea y vómito y un antagonista del receptor H^2 puede ayudar a prevenir la ulceración por estrés, aunque ninguno tiene un impacto en el resultado de la pancreatitis misma.

Esfuerzos para reducir o remover las proteasas activadas. El papel de las proteasas activadas en la producción de falla orgánica no está clara. En el pasado, se creía que las proteasas eran centrales en las complicaciones sistémicas de la pancreatitis aguda severa. Los datos más recientes sugieren que una cascada de citoquinas proinflamatorias es principalmente el culpable. Estudios utilizando aprotinina (una antiproteasa sintética), plasma fresco congelado (para proporcionar antiproteasas naturales), y lavado peritoneal (para remover proteasas) han sido inefectivos en la pancreatitis aguda humana. Recientemente se ha estudiado la antiproteasa de bajo peso molecular gabexate mesilato. Los metaanálisis^{120, 122} de cinco estudios aleatorizados no observaron una disminución en la mortalidad general (OR 0.94; IC 95%, 0.55-1.62), pero encontraron una reducción en la tasa general de complicación (OR 0.7; IC 95%, 0.56-0.88). El gabexate mesilato no está disponible en los Estados Unidos de América.

Esfuerzos para reducir el SRIS. La liberación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas con un síndrome tipo sepsis (SRIS) y la falla orgánica múltiple producen mucha de la morbilidad y mortalidad temprana de la pancreatitis aguda severa. Una citoquina que fue propuesta como el protagonista central en el SRIS es el factor activador de plaquetas. El medicamento lexipafant, un antagonista del factor activador de plaquetas, ha sido probado en varios ensayos aleatorizados. Aunque estudios iniciales eran positivos, un ensayo aleatorizado de más de 1,500 pacientes no observó ningún efecto benéfico.^{46,123}

La extracción de cálculos del colédoco. Este método de limitar complicaciones es obviamente sólo aplicable a aquellos con pancreatitis por cálculo biliar. Se ha creído que para cuando la mayoría de los pacientes con pancreatitis por cálculo biliar se presenten al hospital, o poco tiempo después, el cálculo culpable ya ha pasado del colédoco al duodeno. Una proporción de pacientes pueden tener cálculos del colédoco persistentes, sea aquellos que son demasiado grandes para pasar fácilmente a través del ampulla o cálculos del colédoco múltiples con episodios repetidos de migración del cálculo a través del ampulla. Se cree que este grupo de pacientes tiene un riesgo aumentado para complicaciones (falla orgánica) y colangitis asociada.¹²⁴ En este subgrupo de pacientes,

la remoción de cálculos del colédoco pudiera reducir o prevenir complicaciones. Esto en un inicio se intentó con cirugía temprana, pero fue abandonado cuando ensayos aleatorizados documentaron un aumento en la morbilidad y la mortalidad en el grupo de cirugía temprana. Estudios subsecuentes se han enfocado en CPRE y esfinterotomía. Actualmente hay cuatro estudios aleatorizados de CPRE y esfinterotomía en estos pacientes.¹²⁵⁻¹²⁸ El primer estudio aleatorizó 121 pacientes a CPRE dentro de las primeras 72 horas o a tratamiento convencional.¹²⁵ La esfinterotomía se efectuó solo si estaban presentes cálculos del colédoco. Este estudio observó una reducción general de las complicaciones en el grupo aleatorizado a CPRE temprana, pero esta ventaja se explicaba por completo por la reducción en complicaciones en aquellos pacientes a quienes se les predijo pancreatitis severa (basado en una puntuación de Glasgow modificada ≥ 3). No hubo mejoría en el resultado en aquellos en quienes se predijo pancreatitis leve. Tampoco hubo diferencia en la mortalidad. No hubo diferencia en las tasas de colangitis en los dos grupos, y si los pacientes con colangitis asociada eran excluidos del análisis, la reducción en complicaciones aún estaba presente. Un estudio subsecuente aleatorizó 195 pacientes a CPRE temprana (dentro de 24 horas). De éstos, sólo 127 tenían pancreatitis por cálculo biliar. Este estudio no documentó ninguna reducción en las complicaciones locales o sistémicas de la pancreatitis aguda severa, pero sí observó una reducción en sepsis biliar en el grupo con CPRE temprana. No hubo diferencia en la mortalidad. El tercer estudio¹²⁷ aleatorizó 238 pacientes con pancreatitis biliar aguda, pero sin ictericia a CPRE temprana dentro de las 72 horas. Este estudio no pudo demostrar ninguna reducción en complicaciones (incluyendo colangitis) o mortalidad debido a CPRE temprana. Estos tres estudios aleatorizados han sido sometidos a varios metaanálisis.¹²⁹⁻¹³¹ En la revisión más reciente de la Base de Datos Cochrane¹³¹ se calculó que la CPRE reducía complicaciones de pancreatitis biliar aguda en casi la mitad (OR 0.56; IC 95%, 0.38-0.83). Esta mejoría en el resultado es completamente atribuido al grupo con pancreatitis severa predicha (OR 0.27; IC 95%, 0.14-0.53); no hubo reducción en las complicaciones en el grupo con pancreatitis leve predicha. El mismo análisis no mostró reducción en la mortalidad general para la CPRE temprana, aunque otro metaanálisis sí calculó una reducción en la mortalidad en el subgrupo con pancreatitis severa predicha.¹³⁰ El cuarto y más reciente ensayo aleatorizado¹²⁸ no ha sido incluido en estas metaanálisis. En este ensayo más reciente, 103 pacientes con pancreatitis

biliar aguda quienes también tenían un conducto biliar dilatado (≥ 8 mm) en la ultrasonografía inicial y un nivel de bilirrubina > 1.2 mg/dL fueron aleatorizados a CPRE temprana dentro de las 72 horas del ingreso. Los pacientes con colangitis fueron excluidos. Aunque se observaron y removieron los cálculos del conducto biliar en 72% del grupo aleatorizado a CPRE temprana, no hubo diferencia en los resultados primarios de falla orgánica, promedio del índice de severidad por TAC, complicaciones locales, morbilidad general o mortalidad.

Tomados en conjunto, estos datos y la experiencia clínica proporcionan lineamientos importantes para la CPRE en el manejo de la pancreatitis biliar aguda. La CPRE se debe efectuar urgentemente cuando la colangitis aguda ha complicado la pancreatitis biliar aguda (aproximadamente 10% de los pacientes). La CPRE también se debe efectuar cuando las características clínicas o radiográficas sugieren un cálculo persistente del colédoco (un conducto biliar común dilatado o un cálculo del colédoco visible, o ictericia o valores persistentemente anormales de las pruebas hepáticas). En algunos centros, se utiliza el USE para identificar pacientes con pancreatitis biliar aguda que tienen cálculos del colédoco persistentes y así seleccionar pacientes para CPRE temprana.

La CPRE temprana también puede ser considerado en ausencia de estas situaciones, cuando la pancreatitis biliar es severa o se predice que sea severa (basado en el APACHE II, los criterios de Ranson, o los criterios de Glasgow modificados). La CPRE temprana en esta situación (para la pancreatitis severa o que se predice que será severa en ausencia de colangitis concomitante o una alta sospecha de un cálculo persistente del colédoco) es más controversial, y los datos de los estudios randomizados no son uniformes en apoyo de esta práctica. Si se lleva a cabo la CPRE temprana, debe efectuarse dentro de los 48-72 horas del inicio de la enfermedad. En estos ensayos aleatorizados, la esfinterotomía no se efectuó en ausencia de cálculos en el colédoco; se desconoce si esta estrategia está justificada. La decisión de efectuar o no esfinterectomía si no se visualizan cálculos en el colédoco al momento de la CPRE es individualizada y puede ser influenciada por el tamaño del conducto cístico, el tamaño de los cálculos que quedan dentro de la vesícula biliar, el tamaño del colédoco, y la espera que existe hasta la colecistectomía.

Independientemente de estas cuestiones, la colecistectomía está indicada tan pronto como sea posible y en ningún caso más allá de las 2-4 semanas después de que el paciente sea dado de alta para prevenir recaídas de la pancreatitis aguda. En pacientes que no están en condi-

ciones para la cirugía, la esfinterotomía endoscópica solo proporciona aceptable protección de ataques subsecuentes de pancreatitis biliar aguda.¹³² En ocho series de caso que comprende 320 pacientes con pancreatitis por cálculo biliar o coledocolitiasis y vesícula biliar *in situ* manejado por CPRE y esfinterotomía, sólo tres (1%) desarrollaron pancreatitis biliar recurrente, pero 56 (17%) desarrollaron otros síntomas biliares o complicaciones (tales como colecistitis aguda o cólico biliar).¹³²⁻¹³⁹ Esta tasa de síntomas biliares y complicaciones es lo suficientemente alta para ameritar una colecistectomía laparoscópica si el paciente es apto para cirugía.

En pacientes con pancreatitis biliar leve o aguda resuelta quienes están programados para colecistectomía, habitualmente hay poca necesidad de una CPRE preoperatoria porque el riesgo de cálculos del colédoco es bajo. No hay evidencia de que la CPRE preoperatoria reduzca complicaciones, costo, o la duración de la estancia.¹⁴⁰ Un estudio aleatorizado de la CPRE preoperatoria de rutina comparada con el uso selectivo de CPRE postoperatoria basado en los resultados de la colangiografía intraoperatorio observó una estancia hospitalaria más corta y un costo más bajo en el grupo de CPRE postoperatoria.¹⁴¹ Este ensayo excluyó pacientes con colangitis asociada; la CPRE urgente es obviamente necesaria en estos enfermos. En pacientes con una alta probabilidad de cálculos de colédoco persistentes, la CPRE preoperatorio es apropiada. En un análisis, la CPRE preoperatorio fue uno de los abordajes más costo-efectivos cuando la prevalencia de cálculos del colédoco alcanzaron > 80%.¹⁴² En situaciones en las cuales la prevalencia de cálculos del colédoco fue < 80%, la exploración laparoscópica del colédoco o, si no está disponible, la CPRE postoperatoria fueron los más costo efectivos. En pacientes en quienes existe la duda preoperatorio de la presencia de cálculos persistentes del colédoco, el USE o la CPRM son apropiados en vez de proceder directamente a la ERCP.¹⁴³

Antibióticos profilácticos

La infección de una necrosis pancreática es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la pancreatitis aguda después de la primera semana de enfermedad. La prevención de la infección en pacientes con necrosis pancreática ha sido por tanto una meta clínica buscada. Los ensayos iniciales de profilaxis con antibióticos utilizaron antibióticos que después se demostró tenían una penetración inadecuada para la necrosis pancreática. Va-

rios ensayos aleatorizados recientes han evaluado la eficacia de la profilaxis con antibióticos utilizando agentes con mejor penetración de tejidos.¹⁴⁴⁻¹⁵¹ Estos ensayos han utilizado diferentes criterios de selección de pacientes, diferentes antibióticos, diferentes medidas de resultados, y diferente duración de tratamiento.

Sólo dos de estos estudios eran doble ciego.^{150,151} Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han sido efectuadas con estos estudios, pero la heterogenicidad de los estudios reduce la confiabilidad de tales análisis. La revisión más reciente del Banco de Datos Cochrane¹⁵² combinó datos de cuatro estudios (sin incluir los dos estudios más recientes que son doble ciego) y concluyó que los antibióticos profilácticos reducían mortalidad (OR 0.32; $p = 0.02$) y sepsis pancreática (OR 0.51; $p = 0.04$). Los datos combinados no demostraron una reducción estadísticamente significativa en la sepsis extrapancreática, la necesidad de cirugía, o infecciones micóticas secundarias. Otra revisión sistemática reciente incluyó datos de uno de los ensayos doble ciego más reciente;¹⁵⁰ los datos sin procesar demostraron una reducción absoluta de riesgo de 13% en la sepsis pancreática y una reducción absoluta de riesgo de 8% en la mortalidad.¹⁵³ Otro metaanálisis reciente¹³⁰ de los cinco estudios de más alta calidad y más comparables observaron una reducción en sepsis y mortalidad, pero no en la sepsis pancreática. En un análisis de subgrupo, el grupo que recibió imipenem también tuvo una reducción en la sepsis pancreática.¹³⁰ Un análisis reciente comparó la calidad metodológica de estos estudios con la reducción del riesgo absoluto en la sepsis pancreática y observó que los estudios de más alta calidad demostraron el menor efecto de la profilaxis con antibiótico.¹⁵⁴ Finalmente, un ensayo doble ciego reciente de profilaxis con antibiótico utilizando meropenem, el cual está disponible para revisión, pero aún no se publica, no mostró efecto de la profilaxis con antibióticos.¹⁵¹ El hecho de que los dos únicos estudios doble ciego^{150,151} no mostraron ningún beneficio de los antibióticos profilácticos es significativo. La variedad de posibles interpretaciones de estos estudios conflictivos ha dado lugar a una variedad de opiniones sobre los beneficios relativos y la aconsejabilidad de los antibióticos profilácticos.

No es inesperado que la mayoría de los estudios originales tuvieron altos índices de uso de antibióticos en grupos de tratamiento conservador, lo que hace más confuso la interpretación. Además, los antibióticos de amplio espectro no son benignos y están asociados a un riesgo aumentado de organismos resistentes y una posible superinfección micótica. Estas consideraciones han

dado lugar a una variedad de opiniones sobre el uso de antibióticos profilácticos, a pesar del número de metaanálisis positivos. Los lineamientos de práctica más recientes del Reino Unido no hacen ninguna recomendación para la terapia profiláctica con antibióticos.¹⁵⁵ Es bastante razonable, basado en los datos actuales, utilizar antibióticos a demanda (para características clínicas de infección) en vez de manera profiláctica. La mayoría de los expertos están de acuerdo en que si se considera la profilaxis con antibióticos, debe restringirse a aquellos pacientes que tienen un riesgo razonable de desarrollar necrosis pancreática infectada (un punto de corte de cuando menos un 30% de necrosis pancreática en la TACC es razonable). La elección del antibiótico debe ser de uno con una adecuada penetración al material necrótico, sea imipenem-cilastina, meropenem, o una combinación de una quinolona y metronidazol. En el metaanálisis mencionado previamente,¹³⁰ sólo el subgrupo que recibía imipenem tuvo una disminución en la sepsis pancreática. Un ensayo aleatorizado que comparaba imipenem con perfloxacin observó que el imipenem era superior a la perfloxacin.¹⁵⁶ El estudio aleatorizado cegado utilizando ciprofloxacina y metronidazol no observó ningún beneficio con estos antibióticos comparado con placebo.¹⁵⁰ Estos datos sugieren que el imipenem puede tener ventajas sobre las quinolonas. Sin embargo, el ensayo negativo reciente que utiliza meropenem levanta dudas acerca de esta posible ventaja. La terapia con antibiótico profiláctico, una vez iniciada, debe continuarse por no más de 14 días. Si la infección se desarrolla, sea dentro del páncreas o en algún otra parte, los antibióticos deben ajustarse al organismo infectante. El uso a largo plazo de antibióticos de amplio espectro está asociado con el desarrollo de organismos resistentes. También ha habido preocupación sobre la emergencia de superinfección micótica en estos pacientes aunque un metaanálisis de cuatro ensayos que reportó sobre la superinfección micótica¹³⁰ no observó ninguna diferencia (una tasa de 4.9% de superinfección micótica en el grupo de antibióticos vs. 6.7% en los grupos placebo).

Manejo de complicaciones

Complicaciones generales. El desarrollo de falla orgánica, inestabilidad circulatoria, o trastornos metabólicos severos requiere de una atención coordinada de un equipo de médicos y profesionales de la salud, incluyendo cirujanos, radiólogos, gastroenterólogos y especialistas en medicina crítica. El manejo de la necrosis pancreática infectada también puede requerir de los servicios

de un grupo de clínicos expertos. La referencia de pacientes a un centro especializado mayor es apropiada para tales pacientes, dependiendo de la experiencia particular disponible en la institución de referencia.

Necrosis pancreática. El desarrollo de necrosis *per se* no es una indicación para alguna intervención específica. La historia natural de la necrosis es bastante variable. Puede producir síntomas, infectarse, o, en algunos pacientes, mantenerse asintomático. Con el tiempo, el material necrótico evolucionará de una composición que es principalmente sólida a una mezcla de sólido y líquido viscoso espeso a un líquido principalmente viscoso con pocos componentes sólidos. Durante esta evolución, que puede tardar semanas o aún meses, hay una tendencia del material necrótico a sellarse por una cápsula circundante de tejido de granulación, de la misma manera en que el pseudoquiste se sella por tejido de granulación. Esta evolución de una composición principalmente sólida a una principalmente líquida permite que se apliquen progresivamente menos las terapias invasivas. Cuando la colección es principalmente sólida, la debridación generalmente requiere de laparotomía. Cuando la colección es principalmente líquida, las técnicas endoscópicas, percutáneas, y las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden manejar exitosamente la colección. Estas colecciones, que han sido llamados “necrosis pancreática organizada,” ahora generalmente se llaman “necrosis pancreática sellada,” un término que tiene como intención denotar esta colección circunscrita sometida a este cambio en composición y encapsulación. La presencia de un área de necrosis pancreática sellada no es una indicación, en sí mismo, de ningún tratamiento, pero puede requerir tratamiento para la infección secundaria u otros síntomas (tales como la obstrucción de una víscera hueca circundante).

La identificación de la necrosis pancreática sellada u organizada requiere primero de la identificación de la presencia de necrosis y en segundo lugar, de la evaluación de las características del material dentro de la colección. La identificación de la presencia de necrosis se logra mejor con la TACC. Debido a que estos pacientes frecuentemente tienen semanas o meses con su enfermedad, el revisar una serie de TACs previas con un radiólogo habitualmente puede ayudar al clínico en este proceso. La RM y el USE son lo mejor para caracterizar el contenido de la colección, particularmente al evaluar la cantidad de material necrótico sólido residual dentro de la colección. Aunque el TAC es probablemente lo mejor para identificar la presencia de necrosis, no es exacta para identificar la cantidad de material sólido residual

dentro de un área de necrosis. Muchas colecciones selladas de necrosis parecen ser colecciones líquidas blandas en la TAC, cuando de hecho pueden contener grandes cantidades de material sólido. Entre más material sólido hay en la colección, más difícil es manejarlo con técnicas menos o no invasivas.

Infecciones pancreáticas. Necrosis infectada. El diagnóstico de necrosis pancreática infectada usualmente se basa en la tinción de Gram y el cultivo de material obtenido del área necrótica por aspiración con una aguja fina (AAF). Este diagnóstico debe sospecharse basado en las características clínicas (empeoramiento del dolor abdominal, fiebre, leucocitosis), usualmente 1-2 semanas después del inicio de la enfermedad. En esta situación clínica, es apropiado obtener una TACC para evaluar la localización de áreas necróticas del páncreas. El hallazgo de gas dentro del páncreas es altamente sugestivo, aunque no diagnóstico, de necrosis infectada. La AAF de las áreas necróticas es segura y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de infección.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ En general, la necrosis estéril debe manejarse conservadoramente, mientras que la necrosis infectada usualmente requiere de un tratamiento definitivo. La decisión de efectuar una AAF y la decisión del manejo subsecuente siempre debe ser llevada a cabo en conjunto con el cirujano consultante del caso.

El abordaje estándar a la necrosis infectada ha sido el de la debridación quirúrgica abierta. Un número de diferentes abordajes quirúrgicos han sido reportados, incluyendo abordajes de un solo tiempo quirúrgico y múltiples y con una variedad de técnicas de drenaje y cierre.¹³⁰ La técnica de necrosectomía es relativamente estandarizada con una variedad de métodos para controlar el drenaje subsecuente, incluyendo marsupialización de la traspacavidad de los epiplones, drenaje pancreático de cierre amplio, lavado continuo de la cavidad, y necrosectomía repetida planeada con cierre primario retardado. También se han descrito abordajes quirúrgicos menos invasivos, utilizando técnicas laparoscópicas y equipo a través de los caminos de los drenajes percutáneos existentes.¹⁶⁰⁻¹⁶²

La elección del abordaje quirúrgico depende principalmente de las experiencias y preferencias locales. Se ha dado una tendencia en incremento de retrasar la cirugía tanto como sea posible, aún con un resultado positivo de una AAF, si la situación clínica lo permite. Este retraso tiene la ventaja de permitir que el material necrótico se demarque y se licúe, haciendo más posible la necrosectomía completa inicial, y reduciendo la necesidad de debridación repetida. La estrategia de retraso hasta

que se licúe el tejido también permite que se consideren terapias no quirúrgicas. Hay numerosos reportes de tratamientos radiológicos¹⁶³⁻¹⁶⁶ y endoscópicos¹⁶⁷⁻¹⁷¹ exitosos para la necrosis pancreática estéril e infectada. La dificultad en lograr la debridación de material semisólido a través de tubos de pequeño calibre es sustancial, y el tratamiento radiológico o endoscópico exitoso requiere de múltiples tubos y un paciente y clínico comprometidos. La cirugía mínimamente invasiva, y el drenaje endoscópico y radiográfico se vuelve mucho más directo conforme se ablande y se liquifique eventualmente la necrosis. La consistencia del material necrótico puede por lo tanto jugar un papel importante en la selección de opciones terapéuticas. El proceso toma tiempo, frecuentemente un número de semanas, y es un error asumir que una colección grande de material necrótico está blanda o liquificada basado en la apariencia por TAC solamente. Puede ser difícil definir el carácter interno de tal colección, pero la RM y el USE proporcionan información más confiable. La elección de terapia para necrosis infectada (o raramente estéril) es impulsada principalmente por la experiencia local. También hay reportes de terapia médica exitosa de necrosis infectada,^{172,173} aunque esto no se esperaría de un tratamiento confiablemente efectivo. Sin embargo, de manera más frecuente, los pacientes con necrosis infectada están siendo manejados de manera expectante con antibióticos intravenosos y la terapia definitiva se retrasa (si la situación clínica lo permite) para permitir que la necrosis se licúe parcialmente y que se selle y así permitir tratamiento menos invasivo.

Colecciones de líquido pancreático y pseudoquiste.

Las colecciones de líquido dentro y alrededor del páncreas son comunes en pacientes con pancreatitis aguda moderada o severa. Estas colecciones amorfas de líquido raramente requieren de tratamiento específico. Aproximadamente la mitad de estas colecciones de líquido se resolverán dentro de seis semanas, y hasta 15% persistirán como pseudoquistes encapsulados.^{174,175} Muchos pseudoquistes pueden ser manejados conservadoramente, especialmente si son pequeños (< 6 cm) y asintomáticos. Los pseudoquistes pueden producir síntomas (generalmente dolor abdominal), obstruir órganos vecinos (el duodeno, el estómago, o el conducto biliar), infectarse, romperse o sangrar. Estas complicaciones requieren tratamiento.

Las opciones quirúrgicas, radiológicas y endoscópicas están disponibles para el manejo de pseudoquistes grandes o sintomáticos o complicados. La elección del abordaje depende de su localización, tamaño, anatomía del conducto pancreático, y más importantemente, la

experiencia local. Es conveniente declarar que el tratamiento endoscópico, utilizando la guía del USE, se está volviendo mucho más común y en muchas instituciones es el procedimiento primario para los pseudoquistes con una anatomía manejable. Antes de seleccionar la terapia, es necesario que el clínico se asegure de que la colección realmente sea un pseudoquiste y no una neoplasia quística. Además, es importante tener una idea del carácter del contenido de la colección. En ocasiones, un área grande de páncreas necrótico puede parecer un pseudoquiste en el TAC, y puede no ser fácilmente aparente que la colección contiene material sólido y semisólido. El colocar un tubo (percutáneo o endoscópico) en este tipo de colección no logrará drenarlo y en vez de ello convertirá un "necroma" no infectado en uno infectado. Si existe cualquier duda, una RM o un USE puede ser de ayuda en calcular la consistencia de la colección quística.

Unas cuantas complicaciones de pseudoquiste merecen mención específica. Los pseudoquistes generalmente son fáciles de manejar con cualquiera de las técnicas disponibles, porque el contenido es generalmente líquido y se drena fácilmente a través de tubos de pequeño calibre. Puede ocurrir sangrado de un pseudoquiste desde un pseudoaneurisma visceral asociado. Este sangrado puede permanecer dentro del pseudoquiste o puede alcanzar el intestino a través de una ruptura espontánea con fístula o por el conducto pancreático (hemosuccus pancreaticus). Estos pacientes se pueden presentar con sangrado gastrointestinal o una caída inexplicable del hematócrito. Está indicada la endoscopia superior de urgencia en pacientes con pancreatitis y sangrado gastrointestinal, y la ausencia de cualquier explicación definible del sangrado debe llevar a solicitar una TAC de emergencia. Evidencia de sangrado en el pseudoquiste usualmente es visible en la TAC y el pseudoaneurisma también puede ser evidente, aunque la angiografía puede ser necesaria para identificar el pseudoaneurisma. La terapia debe ser angiografía urgente con embolización, en vez de intentar drenar la colección quística. El sangrado gastrointestinal inexplicable en un paciente con pancreatitis o una historia de un pseudoquiste amerita TAC urgente para evaluar un pseudoaneurisma.

Cirugía

La cirugía no tiene un papel inmediato en pacientes con pancreatitis aguda leve. Los pacientes con necrosis pancreática estéril deben ser manejados conservadoramente. La cirugía para la necrosis pancreática estéril ra-

ramente se requiere, y luego usualmente sólo cuando una colección necrótica grande cause síntomas persistentes que no remiten debido a su tamaño (v. gr., una colección necrótica grande que comprime el estómago y que no permite la ingesta oral). En esta situación es frecuentemente conveniente retrasar la terapia hasta que la colección se selle y se licuifique más, lo que permitirá que se apliquen terapias menos invasivas. El desarrollo de necrosis pancreática infectada es una indicación para la intervención, con cirugía o una técnica alternativa como fue descrito previamente dependiendo de las características de la colección. La cirugía temprana (dentro de los primeros 14 días) debe evitarse porque está asociada con un alto índice de mortalidad.

Prevención

Prevención de la pancreatitis post-CPRE. La pancreatitis que ocurre después de CPRE proporciona una rara oportunidad para las terapias diseñadas a prevenir pancreatitis. El riesgo de pancreatitis post-CPRE es dependiente de un número de factores del paciente, del endoscopista, y del procedimiento. En un estudio prospectivo grande, un número de factores de riesgo fueron identificados por análisis multivariado; estos incluyen una historia de pancreatitis post-CPRE, niveles normales de bilirrubina sérica, sospecha de DEO, género femenino, canulación difícil o moderadamente difícil, ≥ 1 inyección del conducto pancreático con medio de contraste, esfinterotomía pancreática, dilatación del esfínter biliar con balón, y la ausencia de pancreatitis crónica.¹⁷⁶ En este estudio los factores de riesgo eran aditivos. La CPRE por una sospecha de DEO en una mujer con bilirrubina sérica normal en quien hubo dificultad para la canulación (un escenario bastante común) resultó en un riesgo de pancreatitis post-CPRE de más de 40%. Un segundo estudio prospectivo grande también identificó un número de factores de riesgo en el análisis multivariado.¹⁷⁷ En este estudio, los factores de riesgo incluyeron una esfinterotomía de la papila menor, sospecha de DEO, historia de pancreatitis post-CPRE, edad menor a los 60 años, ≥ 2 inyecciones de medio de contraste en el conducto pancreático e involucro de un médico en entrenamiento en el procedimiento. Es de notarse la leve diferencia en los hallazgos de estos dos estudios, pero las similitudes son más sustanciales. Estos factores de riesgo han sido confirmados en varios estudios adicionales,¹⁷⁸⁻¹⁸¹ y un metaanálisis reciente¹⁸² de 15 estudios que involucraba $> 10,000$ pacientes identificó cinco factores de riesgo: sospecha de DEO, pancreatitis previa,

género femenino, esfinterotomía precorte, e inyección del medio de contraste en el conducto pancreático. Estos estudios proporcionan a los clínicos un modelo para estimar el riesgo de pancreatitis post-CPRE en pacientes individuales, que deberían ser parte de cualquier discusión con el paciente durante el proceso de consentimiento informado. Efectuar un CPRE para investigar dolor abdominal inexplicable en ausencia de marcadores sustitutos de patología biliar, tales como un conducto biliar dilatado o unas pruebas de función hepática normales, es un negocio riesgoso. El beneficio de la terapia endoscópica (en otras palabras, esfinterotomía) es limitado e impredecible en este tipo de paciente. Como ha señalado el Dr. Peter Cotton, uno de los pioneros de CPRE, aquellos con más riesgo con la CPRE son aquellos que menos lo necesitan.¹⁸³

El mecanismo exacto de la pancreatitis post-CPRE se desconoce, pero los factores de riesgo de su desarrollo se conocen. Es posible reducir la pancreatitis post-CPRE con los siguientes abordajes. Primero, evite la CPRE si es posible. Esto es obvio, pero los clínicos deben enfocarse en el uso de técnicas no invasivas y menos invasivas para contestar la misma pregunta (particularmente el TAC multidetector de alta calidad, la RM, la CPRM y el USE). Segundo, no efectúe la CPRE sin entrenamiento y/o experiencia apropiada. Múltiples estudios retrospectivos y algunos prospectivos observan que los endoscopistas biliares mejor entrenados y/o más experimentados tienen menos complicaciones (incluyendo pancreatitis) y más resultados exitosos. Los lineamientos para el entrenamiento en CPRE son ahora públicamente referidos por sociedades profesionales, tales como la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal.¹⁸⁴ Ya que > 90% de las CPRE son ahora terapéuticas, la “barra” se ha elevado considerablemente en términos del entrenamiento y la experiencia necesaria para ser un endoscopista de CPRE seguro y habilidoso. Tercero, manténgase actualizado en las nuevas terapias que reducen el riesgo de pancreatitis post-CPRE. Aunque las terapias farmacológicas usando medicamentos como somatostatina y gabexate mesilato son de beneficio dudoso, otros agentes siguen siendo probados y pueden por último mostrar ser efectivos.¹⁸⁵⁻¹⁸⁹ Los datos sobre técnicas endoscópicas para reducir el riesgo de pancreatitis post-CPRE han mostrado que la colocación de un Stent en el orificio del conducto pancreático puede reducir el riesgo de pancreatitis post-CPRE.¹⁹⁰ En un metaanálisis de cinco ensayos controlados aleatorizados,¹⁹⁰ el riesgo de pancreatitis después del Stent fue estimado en un tercio de la tasa de los pacientes sin Stent (5.8 vs.

15.5%, respectivamente). El número necesario para tratar un episodio de pancreatitis post-CPRE son 10. Hay algunas dificultades. No siempre es posible colocar un Stent pancreático. El riesgo de pancreatitis post-CPRE es muy alto cuando fracasa el intento de la colocación del Stent del conducto pancreático.¹⁹¹ La tasa de fracasos parece ser menos con Stents de pequeño calibre (3F) colocados sobre una guía con un diámetro de 0.018”. Otra ventaja del Stent pancreático calibre 3F, “cola de cochino” único, sin reborde, de 6 a 8 cm largo es que la mayoría migran fuera del intestino espontáneamente dentro de 72 horas más o menos, evitando la necesidad de una segunda endoscopia para removerlos. También hay algo de evidencia de que es menos probable que los Stents más pequeños causen daño al conducto pancreático. En la mayoría de las situaciones, estos Stents deben ser removidos 3-5 días después de su colocación si no migran espontáneamente. Algunos endoscopistas pueden no estar familiarizados con estos Stents y las guías de alambre de pequeño diámetro sobre los que están colocados. Aun así, en situaciones de alto riesgo (como se describió anteriormente), se debe intentar (y documentar) la colocación de un Stent en el conducto pancreático.

Prevención de otras formas de pancreatitis. En aquellos pacientes con una causa definitiva de pancreatitis, la terapia dirigida a la causa usualmente es efectiva para prevenir recurrencias. Los pacientes con pancreatitis por cálculo biliar probablemente experimenten una recurrencia sin tratamiento definitivo, y la colecistectomía está indicada durante la hospitalización inicial o poco tiempo después. Las esperas prolongadas (más de 4-6 semanas) antes del tratamiento definitivo deben evitarse porque la pancreatitis biliar recurrente es muy probable. En aquellos quienes ya han tenido colecistectomía o en aquellos que están demasiado enfermos para tolerar una cirugía, la esfinterotomía endoscópica proporciona protección contra ataques subsecuentes. El convencer a aquellos con pancreatitis alcohólica a que dejen de tomar tiene efectos imprevisibles sobre ataques subsecuentes, pero tiene muchos otros beneficios y, por lo tanto debe alentarse. El control de los niveles de triglicéridos puede prevenir ataques adicionales de pancreatitis hiperlipidémica y el control de la hipercalcemia también reduce el riesgo de pancreatitis recurrente en aquellos raros pacientes con pancreatitis debido a hipercalcemia. Los corticosteroides tienen un efecto benéfico en la historia natural de la pancreatitis autoinmune. El tratamiento endoscópico de las estenosis del conducto pancreático, la DEO, o el pancreas divisum también

puede ser efectivo para reducir ataques futuros de pancreatitis.

En pacientes sin una etiología clara (pancreatitis aguda idiopática), las recidivas son infrecuentes. En un estudio, sólo uno de los 31 pacientes tuvo una recidiva durante 36 meses de seguimiento.¹⁰² En otro análisis de 106 pacientes con pancreatitis aguda idiopática, la tasa de recidiva fue 9% durante cuando menos dos años de seguimiento.¹⁰³ Estos datos sugerirían que las evaluaciones extensas e invasivas (tales como CPRE) no son necesarias después de un episodio único de pancreatitis idiopática aguda. Una excepción a esta regla podría ser en pacientes en quienes el cáncer pancreático es más probable (mayores de 40 años, fumadores), y aún en este grupo es preferible una evaluación con RM, MRCP, o USE que el uso inicial de CPRE.

REFERENCIAS

- Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 90-5.
- Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-9.
- Wilson C, Imire CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988; 29: 782-8.
- Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 322-6.
- Kemppainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA, Sainio VS, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1394-5.
- Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2051-5.
- Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, Bessell J, Thomas D. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 577-82.
- Gwozd GP, Steinberg WM, Werner M, Henry JP, Pauley C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 243-54.
- Kylanpaa-Back ML, Kemppainen E, Puolakkainen P, Hedstrom J, Hapiainen R, Korvuo A, Stenman UH. Comparison of urine trypsinogen-2 test strip with serum lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1130-4.
- Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND, Shamma'a J, Anderson K. Diagnostic assays in acute pancreatitis. A study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 576-80.
- Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1138-44.
- Seno T, Harada H, Ochi K, Tanaka J, Matsumoto S, Choudhury R, Mizushima T, Tsuboi K, Ishida M. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2002-5.
- Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1309-18.
- Wang SS, Lin XZ, Tsai YT, Lee SD, Pan HB, Chou YH, Su CH, Lee CH, Shiesh SC, Lin CY, et al. Clinical significance of ultrasonography, computed tomography, and biochemical tests in the rapid diagnosis of gallstone-related pancreatitis: a prospective study. *Pancreas* 1988; 3: 153-8.
- Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Forsard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984; 71: 230-3.
- Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-13.
- Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Digmurthy S, Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases. *Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 661-75.
- Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106: 207-14.
- Balthazar EJ, Freeny PC. Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: is it beneficial or harmful? *Gastroenterology* 1994; 106: 259-62.
- Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis: reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135: 287-90.
- Plock JA, Schmidt J, Anderson SE, Sarr MG, Roggo A. Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: does contrast medium worsen its course due to impaired microcirculation? *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 156-63.
- Pamuklar E, Semelka RC. MR imaging of the pancreas. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 2005; 13: 313-30.
- Matos C, Bali MA, Delhaye M, Deviere J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 157-78.
- Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, Jeannart J, Zalcmann M, Van Gansbeke D, Deviere J, Matos C. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 715-23.
- Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, Shaheen NJ, Sandler RS. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology* 2004; 126: 1448-53.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Frulloni L, Di Francesco V, Vesentini S, Pederzoli P, Cavallini G. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple "routine" data. *Int J Pancreatol* 1996; 19: 15-24.
- Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-3.
- Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or late event? *JOP* 2005; 6: 438-44.
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302-5.
- Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-9.
- Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta GA, September 11, through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
- Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189: 654-63.
- Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos JP, Russell C,

- Sarr MG (eds.). The pancreas. Oxford: Blackwell Science, 1998: 489-502.
36. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-41.
 37. Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68: 758-61.
 38. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
 39. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas* 1986; 1: 69-73.
 40. Rabeneck L, Feinstein AR, Horwitz RI, Wells CK. A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis. *Am J Med* 1993; 95: 61-70.
 41. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2: 201-5.
 42. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-4.
 43. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela J, de la Morena J. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993; 8: 682-6.
 44. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
 45. 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 Gastroenterol* 2003; 36: 253-60.
 46. Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, Barber A, Norman J, Grendell J, Harris HW. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg* 2006; 243: 380-8.
 47. Pearce DB, Gunn SR, Ahmed A, Johnson CD. Machine learning can improve prediction of severity in acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein. *Pancreatol* 2006; 6: 123-31.
 48. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426-36.
 49. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-44.
 50. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles DG, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated metaanalysis. *Pancreatol* 2006; 6: 206-9.
 51. Johnson DC, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2004; 4: 1-6.
 52. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatol* 2006; 6: 279-85.
 53. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
 54. London NJ, Leese T, Lavelle JM, Miles K, West KP, Watkin DF, Fossard DP. Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1991; 78: 1452-6.
 55. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui YM, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179: 352-5.
 56. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, Zinner MJ, Ashley SW, Banks PA. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002; 25: 229-33.
 57. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, Tandon RK. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 159-66.
 58. Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1636-40.
 59. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 899-903.
 60. Hirota M, Kimura Y, Ishiko T, Beppu T, Yamashita Y, Ogawa M. Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called "pancreatic necrosis" by magnetic resonance imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 63-7.
 61. Matos C, Bali MA, Delhay M, Deviere J. Magnetic resonance imaging in the detection of pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2006; 20: 157-78.
 62. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, Rohner A, Hadengue A, Morel P. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002; 26: 612-19.
 63. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP* 2005; 6: 562-7.
 64. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, Boland GW, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs. APACHE II. *Clin Radiol* 1997; 52: 842-8.
 65. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22: 274-8.
 66. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 298-302.
 67. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1340-4.
 68. Poves PI, Fabregat PJ, Garcia BFJ, Jorba MR, Figueras FJ, Jaurrieta ME. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 705-13.
 69. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
 70. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
 71. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367-72.
 72. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2081-5.
 73. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2130-4.
 74. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Diaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7018-23.
 75. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol* 2001; 1: 273-41.

76. Rettally C, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40: 117-49.
77. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006; 332: 1072-6.
78. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
79. Chak A, Hawes RH, Cooper GS, Hoffman B, Catalano MF, Wong RC, Herbener TE, Sivak MV Jr. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 599-604.
80. Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Lam CM, Fan ST, Wong J. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 325-30.
81. Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, Roberts SA. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas* 2003; 26: e32-e35.
82. Levy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thevenot T, Frossard JL, Buscail L, Mauvais F, Duchmann JC, Courrier A, Bulois P, Ginston JL, Barthet M, Licht H, O'Toole D, Ruzsiewicz P. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatol* 2005; 5: 450-6.
83. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, Lam CM, Wong BC, Wong J. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 423-31.
84. Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE, Sherman S, Reber HA, Bradley EL III, DiMagno E. Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 103-17.
85. Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas* 2003; 27: 118-21.
86. Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: evidence based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 670-87.
87. Runzi M, Lamer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13: 100-9.
88. Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 887-93.
89. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 101-6.
90. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1010-16.
91. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
92. Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR, Raraty MG, Neoptolemos JP. Trypsinogen mutations in pancreatic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 271-87.
93. Cohn JA, Noone PG, Jowell PS. Idiopathic pancreatitis related to CFTR: complex inheritance and identification of a modifier gene. *J Invest Med* 2002; 50: 247S-255S.
94. Cohn JA, Bornstein JD, Jowell PS. Cystic fibrosis mutations and genetic predisposition to idiopathic chronic pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000; 84: 621-31.
95. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S, Weed D, Shea J, Chuttani R, et al. Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1557-62.
96. Schneider A. Serine protease inhibitor kazal type 1 mutations and pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005; 25: 61-78.
97. Tukiainen E, Kylanpää ML, Kemppainen E, Nevanlinna H, Paju A, Repo H, Stenman UH, Puolakkainen P. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 239-42.
98. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1-26.
99. Evans WB, Draganov P. Is empiric cholecystectomy a reasonable treatment option for idiopathic pancreatitis? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 356-7.
100. Draganov P, Forsmark CE. "Idiopathic" pancreatitis. *Gastroenterology* 2005; 128: 756-63.
101. Wilcox MC, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1037-45.
102. Ballinger AB, Barnes E, Alstead EM, Fairclough PD. Is intervention necessary after a first episode of acute pancreatitis? *Gut* 1996; 38: 293-5.
103. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowefels P. The natural course of acute idiopathic pancreatitis (abstr). *Pancreas* 2006; 33: 476.
104. Knol JA, Inman MG, Strodel WE, Eckhauser FE. Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res* 1987; 43: 387-92.
105. Niederau C, Crass RA, Silver G, Ferrell LD, Grendell JH. Therapeutic regimens in acute experimental hemorrhagic pancreatitis. Effects of hydration, oxygenation, peritoneal lavage, and a potent protease inhibitor. *Gastroenterology* 1988; 95: 1648-57.
106. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatol* 2002; 2: 104-7.
107. Beger HG, Bittner R, Buchler M, Hess W, Schmitz JE. Hemodynamic data pattern in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 74-9.
108. Forsmark CE, Grendell JH. Complications of pancreatitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Cello JP, Grendell JH (eds.). *Seminars in gastrointestinal disease: diagnosis and treatment of acute and chronic pancreatitis*. Philadelphia, PA: 1991: 165-76.
109. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33: 1624-33.
110. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.
111. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1266-72.
112. Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, O'Keefe SJ. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas* 2005; 31: 353-9.
113. Vu MK, van der Veek PP, Frolich M, Souverijn JH, Biemond I, Lamers CB, Masclee AA. Does jejunal feeding activate exocrine pancreatic secretion? *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1053-9.
114. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407.
115. O'Keefe SJ, Lee RB, Anderson FP, Gennings C, Abou-Assi S, Clore J, Heuman D, Chey W. Physiological effects of enteral and parenteral feeding on pancreaticobiliary secretion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G27-G36.
116. O'Keefe SJ, Lee RM, Li J, Stevens S, Abou-Assi S, Zhou W. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G181-G187.

117. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-9.
118. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 431-4.
119. Eckertwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006; 244: 959-67.
120. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-45.
121. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 97-104.
122. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Olivato R, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Martini N. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 734-8.
123. Larvin M. A double-blind randomized multi-centre trial of lexipafant in acute pancreatitis (abstr). *Pancreas* 2001; 23: 448.
124. Forsmark CE. The clinical problem of biliary acute necrotizing pancreatitis: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of biliary necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 235-9.
125. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83.
126. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-32.
127. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42.
128. Oria A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szelagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. A randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17.
129. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3211-14.
130. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154-68.
131. Aybu K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003630.
132. Davidson BR, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gall bladder in situ considered unfit for surgery. *Gut* 1988; 29: 114-20.
133. Shemesh E, Czerniak A, Schneebaum S, Nass S. Early endoscopic sphincterotomy in the management of acute gallstone pancreatitis in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 893-6.
134. Hill J, Martin DF, Tweedle DE. Risks of leaving the gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Br J Surg* 1991; 78: 554-7.
135. Siegel JH, Veerappan A, Cohen SA, Kasmin FE. Endoscopic sphincterotomy for biliary pancreatitis: an alternative to cholecystectomy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 573-5.
136. Wellbourn CR, Beckly DE, Eyre-Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis. *Gut* 1995; 37: 119-20.
137. Uomo G, Manes G, Laccetti M, Cavallera A, Rabitti PG. Endoscopic sphincterotomy and recurrence of acute pancreatitis in gallstone patients considered unfit for surgery. *Pancreas* 1997; 14: 28-31.
138. Gislason H, Vethrus M, Horn A, Hoem D, Sondenaa K, Soreide O, Viste A, Andren-Sandberg A. Endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis: a prospective study of the late outcome. *Eur J Surg* 2001; 167: 204-8.
139. Kaw M, Al-Antably Y, Kaw P. Management of gallstone pancreatitis: cholecystectomy or ERCP and endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 61-5.
140. Erickson RA, Carlson B. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with laparoscopic cholecystectomies. *Gastroenterology* 1995; 109: 252-63.
141. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 82-7.
142. Urbach DR, Khajanchee YS, Jobe BA, Standage BA, Hansen PD, Swanson LL. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg Endosc* 2001; 15: 4-13.
143. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, Lam CM, Wong BC, Wong J. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1238-44.
144. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedel A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-3.
145. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
146. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, Haapiainen R, Schroder T, Kivilaakso E. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663-7.
147. Delcenserie R, Yzet T, Ducrois JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 198-201.
148. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Berger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 356-61.
149. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen J. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113-18; discussion 118-20.
150. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
151. Dellinger RP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugemier T, Imrie CW, Johnson CD, Knaebel HP, Laterre PF, MaraviPoma E, Kissler JJO, Sanchez-Garcia M, Utzolano S. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245(5): 674-83.
152. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002941.
153. Moyshenat I, Mandell E, Tenner S. Antibiotic prophylaxis of pancreatic infection in patients with necrotizing pancreatitis: rationale, evidence, and recommendations. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 121-6.

154. Besselink MGH, de Vries AC, van de Kraats CIB, Buskens E, Van Erpecum KJ, Gooszen HG. Antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: relationship of methodological quality of randomized trials to outcome (abstr). *Pancreas* 2006; 33: 446.
155. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(Suppl. 3): iii1-iii9.
156. Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Derveniz C, Salvia R, Minelli EB, Pederzoli P. Controlled clinical trial of perfloracin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1513-17.
157. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, Snider JM, Langevin RE, Jay ME. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987; 93: 1315-20.
158. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995; 18: 265-70.
159. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Berger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85: 179-84.
160. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Rosso E, Garvey CJ, Hughes ML, Evans JC, Rowlands P, Neoptolemos JP. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Dig Surg* 2003; 20: 270-7.
161. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: a new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2006; 141: 895-902, discussion 902-3.
162. Chang YC, Tsai HM, Lin XZ, Chang CH, Chuang JP. No debridement is necessary for symptomatic or infected acute necrotizing pancreatitis: delayed, min-retroperitoneal drainage for acute necrotizing pancreatitis without debridement and irrigation. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1388-95.
163. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 969-75.
164. Szentkereszty Z, Kerekes L, Hallay J, Czako D, Sapy Y. CT-guided percutaneous peripancreatic drainage: a possible therapy in acute necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1696-8.
165. Endlicher E, Volk M, Feuerbach S, Scholmerich J, Schaffler A, Messmann H. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2225-8.
166. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ Jr, Casillas VJ, Huson H, Russell E. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 565-71.
167. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996; 111: 755-64.
168. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 7-17.
169. Baron TH. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections and pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 743-64.
170. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de Weerth A, Soetikno R, Zhong Y, Sriram PV, Ponnudurai R, Sikka S, Thonke F, Soehendra N. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 92-100.
171. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 192-6.
172. Dubner H, Steinberg W, Hill M, Bassi C, Chardavoyne R, Bank S. Infected pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections: serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients. *Pancreas* 1996; 12: 298-302.
173. Ramesh H, Prakash K, Lekha V, Jacob G, Venugopal A. Are some cases of infected pancreatic necrosis treatable without intervention? *Dig Surg* 2003; 20: 296-9.
174. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (part I). *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 873-9.
175. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (part II). *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 105-13.
176. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-34.
177. Cheng C-L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J, Ryan M, Parker H, Frakes JT, Fogel EL, Silverman WB, Dua KS, Aliperti G, Yakshe P, Uzer M, Jones W, Goff J, LazzellPannell L, Rashdan A, Temkit M, Lehman GA. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 139-47.
178. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorscher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18.
179. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652-6.
180. Friedland S, Soetikno RM, Vandervoort J, Montes H, Tham T, Carr-Locke DL. Bedside scoring system to predict the risk of developing pancreatitis following ERCP. *Endoscopy* 2002; 34: 483-8.
181. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 417-23.
182. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003; 35: 830-4.
183. Cotton PB. ERCP is not dangerous for people who need it least. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 535-6.
184. ERCP core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 361-76.
185. Pande H, Thuluvath P. Pharmacologic prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Drugs* 2003; 63: 1799-812.
186. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 845-64.
187. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, Villani MR, Facciorusso D, Conoscitore P, Spirito F, De Maio G. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 1-7.
188. Andriulli A, Caruso N, Quitadamo M, Forlano R, Leandro G, Spirito F, De Maio G. Antisecretory vs. antiproteases drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: the evidence-based medicine derived from a meta-analysis study. *JOP* 2003; 4: 41-8.
189. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-91.
190. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D, Chak A. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 544-50.
191. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 8-14.