



Pancreatitis aguda. Su manejo en Cuidados Intensivos*

FERNANDO LIPOVESTKY,[#] CECILIA TONELLI,[†] AGÑEL RAMOS,[‡] GRACIELA CUETO,[†]
PATRICIA GUIMARAENS,^{##} ROSA REINA,^{††} JULIO BERRETA,^{‡‡} GUSTAVO KOHAN,[†]
LUCIO URANGA,^{‡‡} CECILIA LOUDET^{††}

[#] Hospital de la Universidad Abierta Interamericana, CABA

[†] Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", CABA

[‡] Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

^{##} Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

^{††} Hospital Interzonal de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires

^{‡‡} Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", CABA

* Revisión a cargo del Comité de Patologías Digestivas en el Paciente Crítico de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Correspondencia:

Dr. Fernando Lipovestky

ferlipo@yahoo.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Pancreatitis aguda
- Cuidados intensivos

Key words

- Acute pancreatitis
- Intensive Care

Resumen

La pancreatitis aguda, definida como la inflamación aguda no infecciosa del páncreas, es una de las principales causas de hospitalización dentro de las enfermedades gastrointestinales. Sólo el 15% de los pacientes desarrolla la forma grave. Desde la clasificación de Atlanta, en 1992, se han generado algunos cambios. "Menos es más" es el nuevo paradigma. Las nuevas clasificaciones se basan en las fallas orgánicas. El soporte nutricional debe ser temprano y, preferentemente, por vía enteral. La reanimación agresiva con fluidos y los antibióticos profilácticos se han vuelto obsoletos. El abordaje quirúrgico en el síndrome compartimental abdominal y en la necrosis infectada deberá ser conservador y mínimamente invasivo. El objetivo de esta revisión es actualizar la evidencia sobre el manejo de la pancreatitis aguda grave.

Abstract

Acute pancreatitis, defined as the acute non-infectious inflammation of the pancreas, is a leading cause of hospitalization among gastrointestinal disorders. Only 15% of the patients develop the severe form. Several changes have occurred since Atlanta classification in 1992. "Less is more" is the new paradigm. The new classifications are based on organ failure. Nutritional support must be early and, preferably, by the enteral route. Both, aggressive fluid resuscitation and antibiotic prophylaxis have become obsolete. Surgical approach for the abdominal compartment syndrome and the infected necrosis will be conservative and minimally invasive. The aim of this review is to update the evidence about the management of severe acute pancreatitis.

Introducción

En los últimos años, se han producido grandes cambios en el manejo de la pancreatitis aguda. Las razones son múltiples: conocemos, en detalle, la fisiopatología, existen más y mejores herramientas para tratar a los pacientes críticos en forma general, hay avances en el soporte nutricional, mayor conocimiento sobre la prevención y el tratamiento de las infecciones pancreáticas, y, sin dudas, un **cambio radical en las diferentes técnicas quirúrgicas.**

El objetivo de este artículo es revisar dichas recomendaciones y actualizarlas, unificar criterios para el manejo integral del paciente con pancreatitis aguda potencialmente grave que ingresa en Cuidados Intensivos.

Han participado de la confección de este texto, médicos intensivistas y cirujanos expertos en el manejo de esta patología. Posteriormente dicho documento se ha discutido y consensuado en el grupo de *Patologías Digestivas en el Paciente Crítico* de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Etiología y fisiopatogenia

La etiología de la pancreatitis aguda varía según la región geográfica, las causas más frecuentes son la litiasis biliar y la ingesta de alcohol. En nuestro medio, predomina la etiología biliar y el factor de riesgo más importante para su desarrollo es el diámetro de los cálculos. Los cálculos <5 mm tienen mayor posibilidad de provocar episodios de pancreatitis aguda. En cuanto al consumo de alcohol, es característico en esta enfermedad un abuso prolongado (más de 100 g/día de alcohol por más de cinco años). La importancia de determinar la etiología radica en el tratamiento etiológico del episodio y la posibilidad de prevenir nuevos cuadros de pancreatitis aguda.^{1,2}

A los fines prácticos, se pueden definir los factores etiológicos en tres grupos según su mecanismo de acción: tóxico-metabólico, mecánico y genético (Tabla 1).

Pese a la amplia variedad de estudios disponibles, la patogenia de la pancreatitis aguda es aún motivo de controversia.³

TABLA 1
Causas de pancreatitis aguda

| | |
|--------------------|--|
| Tóxico-metabólicas | Alcohol Hipertrigliceridemia Hipercalcemia Fármacos Organofosforados Otras sustancias tóxicas Veneno de escorpión y arañas |
| Mecánicas | Biliar: litiasis, microlitiasis, barro biliar Páncreas divisum Páncreas anular Divertículos duodenales Duplicación duodenal Quiste de colédoco Disfunción o estenosis ampular Trauma |
| Genéticas | Familiar Esporádica |
| Misceláneas | Vascular Hipotensión Vasculitis Embolismos Hipercoagulabilidad Enfermedades autoinmunes Síndrome de Sjögren Colangitis esclerosante primaria Enfermedad celíaca Hepatitis autoinmune Infecciones Virus: paperas, coxsackie, de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus Bacteria: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Parásitos: <i>Ascaris</i> Otros: <i>Mycoplasma</i> Idiopática |

En estudios experimentales con animales, se ha demostrado que la pancreatitis aguda comienza en la célula acinar. Sin embargo, el mecanismo inicial por el cual una diversidad de situaciones genera pancreatitis aguda no se conoce bien. Tampoco se sabe por qué algunos individuos desarrollan una pancreatitis edematosa y otros, formas más graves de esta enfermedad, como la pancreatitis necrohemorrágica.³

El páncreas exocrino sintetiza y secreta enzimas digestivas que son activadas al llegar al duodeno. Habitualmente, una pequeña proporción de tripsinógeno se activa, de forma espontánea, dentro de las células acinares. Sin embargo, existen diferentes mecanismos protectores que “limpian” el exceso de tripsinógeno activado. Una vez que estos mecanismos de defensa son superados, aumentan las concentraciones intracinares de estas enzimas proteolíticas, lo que favorece la autodigestión de la glándula. Por otro lado, la tripsina activará el complemento, la coagulación y la fibrinólisis extendiendo el proceso más allá de la glándula.

El endotelio vascular también resulta afectado y lleva al daño microcirculatorio y al aumento de la permeabilidad vascular. Estas condiciones favorecen la liberación de radicales libres, citocinas proinflamatorias, y enzimas lipolíticas y proteolíticas que conducen a la trombosis y la hemorragia tisular que, en última instancia, inducirán la necrosis tisular.

En un porcentaje menor de los casos, el proceso inflamatorio se asocia con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede afectar a distintos sistemas y generar dificultad respiratoria, insuficiencia renal, depresión miocárdica, shock y alteraciones metabólicas, entre otros cuadros.

Finalmente, puede desarrollarse un síndrome de falla multiorgánica con riesgo de infección del tejido necrótico, situación en la cual la translocación bacteriana juega un rol importante.^{2,3}

El conocimiento de la fisiopatología tiene implicancias en la prevención y el tratamiento de la pancreatitis aguda. Si los eventos que generan el proceso inflamatorio se comprendieran mejor, como así también los factores proinflamatorios y antiinflamatorios que modulan la gravedad de la enfermedad, el tratamiento se podría dirigir a abortar el proceso inflama-

torio o, en su defecto, a minimizar las complicaciones derivadas de él.³

Clasificación y puntajes

En diciembre de 2012 y enero 2013, dos grupos de expertos publicaron casi simultáneamente una nueva clasificación de la pancreatitis aguda. Ambos introdujeron una categoría de gravedad moderada y reconocieron la importancia de la falla orgánica persistente. Los criterios de Atlanta modificados definen tres grados de pancreatitis: leve, moderada y grave. La forma leve no presenta fallas orgánicas ni complicaciones locales; la forma moderada se caracteriza por disfunción orgánica transitoria <48 horas con complicaciones locales y la forma grave, por disfunción orgánica que persiste más allá de las 48 horas. En esta clasificación, lo que caracteriza a la pancreatitis aguda grave o moderada es la disfunción orgánica persistente, basada en el puntaje de Marshall modificado (Tabla 2), en general, acompañada de complicaciones locales. El puntaje de Marshall modificado aunque no validado, es el preferido por los autores, porque se puede calcular en pacientes que están en la Sala General o en la Guardia.⁴

Las complicaciones locales también fueron revisadas: los términos pancreatitis hemorrágica, flemonosa y abscesos pancreáticos fueron reemplazados por nuevos conceptos que incluyen: colección necrótica aguda (*walled off*) y necrosis organizada; ambos describen el mismo proceso, pero en diferentes momentos, el primero en las primeras cuatro semanas y el segundo, al finalizar las cuatro semanas.

El otro sistema de clasificación, la *Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity*, DBSC) (Tabla 3) está basado en dos determinantes de pronóstico para clasificar la gravedad de la pancreatitis aguda: uno sistémico que considera la falla orgánica a distancia y uno local que considera la necrosis pancreática o peripancreática. Establece para cada determinante categorías de pancreatitis leve, moderada, grave y crítica. Una debilidad del puntaje es que depende de la demostración de complicaciones

TABLA 2
Puntaje de Marshall para falla de órganos

| Puntaje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------|---------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂) | >400 | 301-400 | 201-300 | 101-200 | >101 |
| Renal (creatinina sérica) | <1,4 | 1,4-1,8 | 1,9-3,6 | 3,6-4,9 | >4,9 |
| Cardiovascular (tensión arterial mmHg) | >90 | <90 Responde a fluidos | <90 No responde a fluidos | <90 pH <7,3 | <90 pH <7,2 |

locales mediante una tomografía computarizada (TC) con contraste, lo cual no sería necesario en la primera semana.⁵

No queda claro cuál clasificación es superior; un estudio reciente que comparó ambas clasificaciones para la predicción del pronóstico no encontró diferencias. Desde un punto de vista práctico, la DBSC probablemente sea más atractiva para los intensivistas.⁶

Determinantes de mortalidad

Si bien, durante muchos años, la mortalidad era atribuida a la infección, en la actualidad, se considera que la disfunción orgánica es el principal determinante de mortalidad. Si ambas situaciones están presentes, el impacto es mucho mayor.

Predictores de gravedad

Predecir la gravedad de la pancreatitis es un objetivo deseable. La búsqueda del predictor ideal no ha finalizado. El recientemente propuesto *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) sugiere que los ajustes de los puntajes dependen de las poblacio-

nes y la situación en donde se desarrolla la enfermedad (Tabla 4).⁷

El puntaje BISAP a través de un método estadístico identifica cinco variables fáciles de obtener en las primeras horas y al lado de la cama del paciente. Las variables predictivas son: urea plasmática >25 mg/dl, deterioro del estado mental, edad >60 años, derrame pleural, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (se asigna 1 punto si la variable está presente y 0 si no lo está). Los puntajes <2 indican una mortalidad <1%, aquellos ≥2, una >2% y se incrementa entre 5% y 20% con puntajes ≥3.

Ranson e Imrie, pioneros en el tema, han realizado intentos por definir criterios objetivos de evaluación de la gravedad y el pronóstico, en la década de 1970. Ambos sistemas incluyen datos de laboratorio básico y variables clínicas registradas dentro de las 48 horas de la admisión hospitalaria. Estos puntajes tuvieron una amplia aplicación y fueron modificados varias veces.

Después de casi dos décadas de estratificar la gravedad, principalmente sobre la base de la morfología, cobra valor y es reconocido el papel de los aspectos

TABLA 3
Clasificación DBSC (*Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity*)

- **Pancreatitis aguda leve (PAL).** Se caracteriza por ausencia tanto de necrosis (peri)pancreática como de FO.
- **Pancreatitis aguda moderada (PAM).** Se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri)pancreática estéril o FO transitoria.
- **Pancreatitis aguda grave (PAG).** Se caracteriza por la presencia de cualquier grado de necrosis (peri)pancreática infectada o FO persistente.
- **Pancreatitis aguda crítica (PAC).** Se caracteriza por la presencia de necrosis (peri)pancreática infectada y FO persistente.
- **FO transitoria.** Datos de FO que *se resuelven* en un período corto de tiempo tras aplicar las medidas de soporte adecuadas.
- **FO persistente.** Datos de FO que *no se resuelven* en un período corto de tiempo tras aplicar las medidas de soporte adecuadas.

FO = falla orgánica.

TABLA 4
Puntaje BISAP (*Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*)

| | Puntaje |
|--|---------|
| Urea >25 mg/dl | 1 |
| Alteración del estado mental | 1 |
| Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica | 1 |
| Edad >60 años | 1 |
| Presencia de derrame pleural | 1 |

Se considera a un paciente con pancreatitis grave si tiene un puntaje BISAP >2.

sistémicos en términos de comienzo, gravedad y persistencia de las fallas orgánicas relacionadas con la pancreatitis.⁸

Falla orgánica precoz

Isenmann et al fueron los primeros en demostrar el impacto de la falla orgánica precoz en la mortalidad. Se la define como una o más fallas de órganos dentro de los primeros tres días del comienzo de los síntomas de pancreatitis. En una serie de 158 pacientes con pancreatitis necrotizante, el 30% sufrió falla orgánica precoz con aumento notable de la mortalidad (42%). La falla precoz fue el factor de riesgo más importante por delante de la extensión de la necrosis y la infección. La persistencia de las fallas más allá de la primera semana aumentó la mortalidad entre el 36% y el 55% (comparado con una mortalidad del 0% si resolvían las fallas dentro de los primeros tres días).⁹

Puntajes con parámetros múltiples

El desarrollo de puntajes que incluyen múltiples variables fue propuesto por Ranson e Imrie. Se basaron en el análisis de varios parámetros objetivos tanto clínicos como de laboratorio que, según pensaron, podían contribuir a las complicaciones y la muerte. Ambos sistemas tienen como desventaja que el cálculo se restringe al momento de la admisión y dentro de las 48 horas de tratamiento.

Puntaje de Ranson: Fue desarrollado a partir del análisis de morbilidad de 100 eventos de pancreatitis aguda; se analizaron 43 parámetros clínicos y de laboratorio en el momento de la admisión y dentro de las 48 horas. El puntaje final comprendió 11 variables, cinco de la admisión y las otras seis dentro de las 48 horas de internación. Esto remarca la importancia de la naturaleza dinámica de la enfermedad, pero demora el establecimiento de la gravedad y el pronóstico. La versión original tiene una sensibilidad del 65% y una especificidad 99% para predecir complicaciones y la muerte. Los intentos de mejorarla agregándole más variables no lograron mejorar el desempeño del puntaje.^{10,11}

Puntaje de Imrie / Glasgow: Este sistema introducido tomó como base un estudio aleatorizado y controlado para la indicación de Trasylol® en la pancreatitis aguda. Incluye la edad, ocho parámetros fisiológicos y de laboratorio obtenidos dentro de las primeras 48 horas de internación. Se ha modificado en dos oportunidades, pero no se logró mejorar su desempeño, con una sensibilidad global <80% y un valor predictivo positivo <70%.¹²

Sistema APACHE II: La predicción del riesgo en Terapia Intensiva comienza en 1981 cuando un grupo de investigadores (Knauss et al) diseña la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE). La idea inicial fue integrar los múltiples datos que valoran el compromiso de un paciente en un momento

crítico reduciéndolos a un número. Una comisión de expertos diseñó el conjunto básico que se repite en todos los puntajes: un puntaje que mide el deterioro fisiológico agudo sumado a la evaluación del estado de salud previo (edad + enfermedades crónicas), que influyen en el pronóstico y reducen la probabilidad de supervivencia ante un episodio agudo. En 1985, presentan una versión mejorada que llaman APACHE II, conocido como modelo de segunda generación. Los datos se obtienen en el primer día de Terapia Intensiva.

La transformación del puntaje de cada paciente en una probabilidad de mortalidad hospitalaria se realiza mediante una ecuación de regresión logística.¹³

La primera evaluación del puntaje APACHE II en la pancreatitis aguda fue realizada por Larvin, en 290 pacientes; un puntaje APACHE II ≥ 10 tuvo una sensibilidad del 63% y una especificidad del 81%, y superó la predicción del puntaje de Imrie y Ranson.¹⁴ La desventaja es que no es un puntaje validado para medirlo diariamente, sólo está previsto para calcular la mortalidad hospitalaria con los valores obtenidos en el primer día de internación.

Puntajes relacionados con la falla orgánica

Incluyen fundamentalmente el *Multiple Organ Dysfunction Score* (MODS) de Marshall y la *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA); se los ha aplicado para la pancreatitis aguda, en un número limitado, para evaluar la falla orgánica o el pronóstico. Los estudios de validación en esta población siguen siendo escasos.

El MODS fue desarrollado en 1995, por J. Marshall después de una extensa revisión de la literatura y fue validado en una muestra de pacientes quirúrgicos. Incluye seis órganos para medir la disfunción y la escala de gravedad del 0 al 4, este último valor indica el máximo deterioro de la función. La aplicación diaria permite detectar la aparición de nuevas disfunciones que requieran intervenciones terapéuticas. El incremento del MODS es el mejor determinante de la mortalidad y de la necesidad de reevaluar la terapéutica.¹⁵

El SOFA pasó a ser uno de los puntajes más empleados en la valoración de la disfunción multiorgánica. Fue publicado en 1996, por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos. Describe la presencia de disfunciones o fallas en todo tipo de pacientes, inclusive con trauma.¹⁶ Las variables fueron obtenidas por consenso, tiene un puntaje de 0 a 4 para los seis órganos incluidos. Se evalúa en forma diaria, con el peor valor del día anterior. A medida que se incrementa el puntaje, también lo hace la mortalidad. La evolución no sólo considera la mortalidad en Terapia Intensiva, sino también la estadía. Esto es de fundamental importancia en aquellos pacientes con valores intermedios, que son los que ven prolongada su permanencia en Terapia Intensiva. Este puntaje resultó superior al APACHE II para predecir el pronóstico de

ciertos pacientes, sobre todo aquellos que evolucionan con disfunción múltiple. No todas las fallas orgánicas afectan con igual peso a la supervivencia. Los pacientes con pancreatitis que no sobrevivieron sufrieron mayor cantidad de fallas, entre ellas, las fallas renal y cardíaca fueron más significativas que las otras.

En Cuidados Críticos, el SOFA es fácil de calcular, se usa en todo tipo de pacientes, permite el cálculo diario para evaluar el curso de la enfermedad y la necesidad o no de replantear diagnósticos y terapéuticas.

Marcadores bioquímicos

Las variables bioquímicas, como creatinina, urea, hematocrito, fueron utilizadas por Ranson e Imrie para predecir la gravedad. El hematocrito al ingresar y a las 48 horas luego de la reanimación con fluidos predice la gravedad de la enfermedad, según varios estudios. La urea y la creatinina como parámetros que indican disfunción o falla son factores de riesgo independiente de mal pronóstico. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos parámetros no fueron satisfactorias (79% y 67%, respectivamente).

Proteína C reactiva (PCR): Proteína de fase aguda, sintetizada en el hígado frente a varios estímulos infecciosos y no infecciosos; desde hace varios años, se la utiliza para estratificar la gravedad, representa el patrón de referencia de los “nuevos” parámetros bioquímicos. Debido al costo y al fácil acceso, se la emplea no sólo para establecer la gravedad, sino también para monitorear el curso de la enfermedad. La mayoría de los estudios se han focalizado en diferenciar pancreatitis leve de grave y obtuvieron una precisión diagnóstica del 70-80% con un punto de corte >150 mg/l dentro de las primeras 48 horas. No es útil para predecir fallas orgánicas, necrosis infectadas o muerte dentro de la primera semana de la enfermedad.

Procalcitonina: Es la primera variable bioquímica que se correlaciona con infección bacteriana, micótica y sepsis. En un grupo de pacientes, permitió predecir la presencia de necrosis infectada con una sensibilidad y una especificidad >90% (punto de corte 1,8 ng/ml). Para predecir la falla orgánica se han utilizado puntos de corte >0,4 ng/ml, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 73%. Estas complicaciones pueden ser identificadas dentro de las primeras 24 horas de la admisión. Inclusive empleando el método semicuantitativo (*Strip test*), es posible identificar, con rapidez, las fallas orgánicas. Es uno de los parámetros más prometedores para la estratificación precoz de pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones más graves, así como para el seguimiento de la pancreatitis aguda. En cuanto a la técnica, cumple todas las condiciones para poder realizarse tanto en condiciones clínicas habituales como en la emergencia.

Puntajes radiológicos

Las anomalías morfológicas del páncreas fueron incluidas en la vieja clasificación de Atlanta de 1992 y es allí cuando se reconoce el valor de la TC para la clasificación de la pancreatitis aguda. Debido al curso natural de la enfermedad la clasificación radiológica tiene más impacto en la fase tardía cuando los cambios estructurales son más pronunciados. Sin embargo, en la fase precoz, la TC puede detectar colecciones líquidas y edema intersticial. Todos estos cambios morfológicos descritos en la TC sin contraste inicialmente, son la base de la clasificación de Balthazar que data de 1985; sin embargo, sin el medio de contraste es difícil evaluar la necrosis, no es útil para distinguir las colecciones de líquido peripancreáticas en la fase aguda, la colección necrótica aguda, la necrosis pancreática organizada *walled-off*.¹⁷

El índice de gravedad determinado por TC (*CT severity index*, CTSI) surgió del puntaje original de Balthazar con el empleo de medio de contraste intravenoso que logró evidenciar el grado y la extensión de la necrosis; se dividió la extensión de la necrosis pancreática en <30%, 30-50%, >50%, lo cual, junto a los signos de inflamación y colecciones líquidas, agrega diferentes valores al puntaje final. El puntaje de Balthazar puede demostrar una correlación entre estadía, necrosis y desarrollo de complicaciones. Un CTSI ≤3 se correlacionó con una mortalidad del 3%; con valores >7, la mortalidad llegaba al 92%. No tuvo buena correlación con el puntaje APACHE II, pero fue mejor predictor de complicaciones locales. Posteriormente, en 2004, se modificó este Índice de Gravedad (*MCTSI*) y se agregaron complicaciones extrapancreáticas, como derrame pleural y complicaciones vasculares, lo que permitió una mejor correlación con el pronóstico (estadía, desarrollo de fallas orgánicas).¹⁸ Se compararon ambos puntajes en un grupo de 196 pacientes y no se hallaron diferencias significativas; ambos pueden precisar mejor la gravedad de la enfermedad y la necesidad de intervenciones que los puntajes clínicos.¹⁹

En 2007, de Waele et al introdujeron un puntaje de TC que no requiere el uso de medio de contraste, e incluye manifestaciones extrapancreáticas, como derrame pleural, ascitis, inflamación retroperitoneal o mesentérica. Los autores pudieron estimar, con exactitud, la predicción de la gravedad y la mortalidad dentro de las primeras 24 horas con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 70% con puntajes ≥4. Ciertamente es un verdadero desafío a todos los sistemas basados en las imágenes de TC, pues podría predecir la gravedad en forma precoz, sin utilizar agentes nefrotóxicos.⁶

En resumen, se han empleado varios sistemas de puntajes para evaluar la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis aguda en las últimas décadas. La

predicción precoz de la gravedad aún sigue siendo un desafío. No hay un único puntaje que cubra el rango entero de problemas que pueden surgir en la pancreatitis aguda.

Manejo inicial de la pancreatitis aguda grave en la Unidad de Terapia Intensiva

El manejo de los pacientes con pancreatitis aguda ha estado en constante cambio en los últimos años, el paradigma actual para el tratamiento se ha focalizado bajo la frase “*Menos es más*”, dado que el uso racional de antibióticos, la administración acotada de fluidos y evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias parecerían mejorar la evolución de estos pacientes.⁶

Para el manejo inicial, si hubiera que guiarse con un algoritmo, el primer paso es realizar el diagnóstico adecuado considerando dos de tres de los siguientes criterios:

- Clínicos: dolor en el abdomen superior
- Laboratorio: amilasa o lipasa sérica que excede tres veces el límite superior
- Imágenes: ecografía, TC o resonancia magnética compatible

Lo segundo será estadificar su gravedad y las formas identificadas como graves para ingresar a los pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva y eventualmente planear la derivación a centros especializados, lo cual reduciría la estadía y la mortalidad hospitalaria.

De acuerdo con esto, diferentes guías recomiendan que todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda con uno o más parámetros al ingresar definidos por la *Society of Critical Care Medicine* y más aún aquellos con criterios de gravedad definidos por la clasificación de Atlanta revisada deben ser admitidos y manejados en la Unidad de Terapia Intensiva. La derivación a Centros especializados está dirigida a quienes requieren de procedimientos intervencionistas endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. Un Centro especializado en el tratamiento de la pancreatitis aguda se define como una institución de alto volumen (>118 pacientes con pancreatitis al año) e instalaciones de cuidados intensivos que incluyen opciones para la terapia de reemplazo de órganos y con acceso permanente a radiología intervencionista (endoscopia intervencionista con ecoendoscopia y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE] asistida), así como también con experiencia en el manejo quirúrgico de la pancreatitis necrotizante.

Diagnóstico por imágenes

La indicación de evaluación inicial con TC en pacientes con pancreatitis aguda estaría reservada a las siguientes situaciones clínicas:

- Diagnóstico incierto
- Confirmar la gravedad basada en los parámetros clínicos de pancreatitis aguda grave
- Falta de respuesta al tratamiento conservador
- Empeoramiento clínico a pesar del tratamiento adecuado

El momento óptimo para realizar la evaluación es, por lo menos, a las 72-96 horas del comienzo de los síntomas y el seguimiento con TC o resonancia magnética está indicado cuando el paciente no mejora o evoluciona con mayor deterioro clínico y especialmente cuando se considera la intervención invasiva.

Está recomendado utilizar TC multidetector con cortes finos y 100-150 ml de medio de contraste intravenoso a una velocidad de infusión de 3 ml/s, durante la fase pancreática o venosa portal en la TC inicial. En el seguimiento, sería suficiente la fase venosa portal sola. Para la resonancia magnética, la recomendación es realizar secuencias T1-T2, y *Flare* antes de administrar gadolinio y después.

Reanimación con fluidos

Los pacientes con pancreatitis aguda que son reanimados adecuadamente en las primeras 24 horas de ingresar tienen un mejor pronóstico, dado que la supervivencia se asocia con la disminución de la tasa de SRIS persistente y de las fallas orgánicas.²⁰

Todos los pacientes con pancreatitis aguda grave tienen hipovolemia debido a un desequilibrio entre el continente y el contenido vascular, ya que se produce un aumento del continente secundario a la vasodilatación generalizada con caída en las resistencias vasculares sistémicas y también la disminución del contenido debido al secuestro del líquidos a nivel abdominal secundario a la pérdida capilar y la presencia de vómitos e íleo.

La hipovolemia no sólo compromete la microcirculación esplácnica, sino que también favorece la translocación bacteriana y, aunque es controvertido, podría aumentar la extensión de la necrosis pancreática, lo que perpetúa el SRIS y con él, el desarrollo de disfunción multiorgánica y la muerte. Es por esto que el primer objetivo ante un paciente con pancreatitis aguda será la repleción adecuada y temprana del volumen intravascular.

Sin embargo, el exceso en la reposición con fluidos puede tener un impacto negativo, como el desarrollo de síndrome compartimental abdominal y síndrome de dificultad respiratoria aguda,²¹ lo que incrementa la morbimortalidad del cuadro clínico.

En un estudio retrospectivo, se sugirió que el momento de comenzar la reanimación con fluidos puede ser más importante que el total de volumen de fluido administrado; en este estudio de Gardner et al, los pacientes que recibieron la mayor proporción del total del volumen de fluidos administrados en las primeras 24 horas tuvieron menos complicaciones.²²

En un estudio controlado aleatorizado chino, se demostró que los pacientes que fueron asignados a una hemodilución rápida (hematocrito objetivo 35%) recibieron un promedio de más de 10 litros de fluidos en el primer día en el hospital y tuvieron, con más frecuencia, sepsis y una mayor mortalidad.²³ Aunque el estudio fue de poco poder para evaluar el efecto de la reanimación dirigida por objetivos, los investigadores encontraron una reducción en el SRIS basada en el tipo de fluido utilizado. Específicamente, el uso de Ringer lactato con pH balanceado redujo, en mayor proporción, el SRIS comparado con la solución salina normal sin evidencia de secuestro pulmonar de líquidos en los 40 pacientes.

En sintonía con lo mencionado antes, es que las guías actualizadas IAP/APA (*International Association of Pancreatology / American Pancreatic Association*)²⁴ recomiendan administrar 50-100 ml/h de Ringer lactato (Recomendación IB fuerte para tipo de fluido), esto equivaldría aproximadamente a 2500-4000 ml en las primeras 24 horas hasta alcanzar los siguientes objetivos terapéuticos (Recomendaciones IB débil):

1. Objetivos clínicos no invasivos como frecuencia cardíaca <120/min, tensión arterial media 65-85 mmHg y ritmo diurético >0,5 ml/kg/h
2. Objetivos clínicos invasivos de variación del volumen sistólico y determinación del volumen de sangre intratorácica.
3. Objetivos bioquímicos: hematocrito 35-44%

El uso de presión venosa central y la presión capilar pulmonar no son recomendables como objetivos de reanimación, pues no predicen adecuadamente la respuesta a los fluidos. Podría ser de utilidad la medición continua del volumen minuto cardíaco por medio de ecocardiografía o sistemas que emplean las curvas de líneas arteriales para determinar la variación del volumen sistólico; la limitación es que no están disponibles en todos los Centros.

Síndrome compartimental abdominal

El síndrome compartimental abdominal, definido como un aumento sostenido de la presión intrabdominal >20 mmHg asociado al desarrollo de una nueva falla orgánica, se debe sospechar en los pacientes con pancreatitis aguda grave y, por lo tanto, se lo debe investigar en el examen físico habitual.

El tratamiento invasivo sólo debe ser utilizado luego de una evaluación multidisciplinaria en pacientes con una presión intrabdominal >25 mmHg sostenida con nuevas fallas orgánicas resistentes al tratamiento médico, y a la descompresión nasogástrica y rectal. Las opciones de tratamiento invasivo incluyen colocación de catéter de drenaje percutáneo, laparotomía mediana, laparotomía subcostal bilateral o fasciotomía subcutánea de la línea alba. En caso de descompresión quirúrgica, la cavidad retroperitoneal

y la transcavidad de los epiplones deben ser mantenidas intactas para reducir el riesgo de infección de la necrosis pancreática y peripancreática.

Soporte nutricional

Todas las guías revisadas recomiendan el uso de soporte nutricional en los pacientes con pancreatitis aguda grave. En un metanálisis publicado en 2008, que incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados, se demostró que el uso de nutrición enteral (NE) o nutrición parenteral (NP), comparado con ningún tipo de soporte, logró una reducción de la mortalidad del 70%.²⁵ A la luz de los resultados, todas las Sociedades coinciden en que el soporte nutricional debe ser parte del tratamiento en la pancreatitis aguda grave.

1. Nutrición enteral o nutrición parenteral

Las guías de las Sociedades europea: ESPEN, y americana: ASPEN, coinciden en que la NE debe ser siempre la primera opción, incluso en pacientes con complicaciones pancreáticas (seudoquistes o fistulas).^{26,27} Mantiene la mucosa intestinal, previene su disrupción, y la translocación bacteriana que suele infectar la necrosis pancreática. En un metanálisis reciente que incluyó ocho ensayos clínicos aleatorizados con 381 pacientes, se demostró una reducción de las complicaciones infecciosas, las fallas orgánicas y la mortalidad en pacientes que recibieron NE comparados con aquellos que recibieron NP total.²⁸

2. NE precoz

En un metanálisis reciente de 11 estudios clínicos aleatorizados con 775 pacientes que sufrían pancreatitis aguda, se demostró que la NE iniciada dentro de las 48 horas se asoció con reducción global de las infecciones, la infección asociada a catéter, las complicaciones pancreáticas infecciosas y la disfunción orgánica. Estos mismos hallazgos se mantuvieron al analizar el subgrupo de pacientes con pancreatitis aguda grave.²⁹ Las recomendaciones actuales sugieren iniciar la NE dentro de las 48 horas del ingreso, dado que la NE precoz mejora los resultados clínicos cuando se la compara con el inicio luego del día 7.³⁰

3. NE por vía nasogástrica contra nasoyeyunal

Los efectos de la NE sobre el estímulo pancreático es una de las complicaciones más temidas en pacientes con pancreatitis aguda grave. Durante décadas, se ha creído que el "reposo pancreático" tendría efectos beneficiosos al promover la recuperación, disminuir el dolor y reducir las secreciones pancreáticas. Sin embargo, existe evidencia de que la función exocrina del páncreas se deteriora más cuanto mayor es la gravedad de la pancreatitis, lo que resulta en una secreción enzimática menor.³¹ Esto explicaría los resultados obtenidos en un reciente metanálisis publicado por Chang et al, que incluyó tres estudios clínicos aleatorizados con 157

pacientes asignados a recibir NE gástrica o nasoyeyunal; fundamentalmente, no se observaron diferencias significativas ni en la tolerancia ni la seguridad de la NE administrada por una u otra vía. No se hallaron diferencias en la mortalidad, las complicaciones infecciosas, la disfunción orgánica o los episodios de neumonía aspirativa. El porcentaje de adecuación calórica fue similar para ambos grupos. Los autores concluyeron en que la NE por sonda nasogástrica es segura y bien tolerada, comparada con la vía nasoyeyunal. Teniendo en cuenta las dificultades técnicas y los costos de colocar un acceso en el yeyuno, las recomendaciones actuales indican comenzar la NE en el estómago.³² Aquellos pacientes con gastroparesia e intolerancia a la NE gástrica deberán recibir la NE en el yeyuno.

4. Tipo de fórmula enteral

Se pueden utilizar fórmulas semielementales o poliméricas. En un metanálisis reciente que incluyó 20 estudios clínicos aleatorizados, se concluyó en que ningún tipo de fórmula enteral específica o con inmunonutrientes mejora los resultados clínicos en pacientes con pancreatitis aguda grave. Las fórmulas poliméricas comparadas con las semielementales no provocaron un mayor riesgo de complicaciones digestivas, infecciosas o de muerte en pacientes con pancreatitis aguda grave. La suplementación con probióticos o el uso de inmunonutrientes tampoco obtuvieron mejores resultados.³³

5. Uso de NP en pacientes con pancreatitis aguda grave

La NP se puede administrar como segunda línea terapéutica a aquellos pacientes que no toleren la NE en el yeyuno. Asimismo, se puede implementar cuando no se alcancen los objetivos calóricos con la NE, como complemento.³⁴

Papel de los antibióticos para la pancreatitis aguda grave

El uso de antibióticos en pacientes con pancreatitis aguda grave ha sido un tema de debate durante décadas. Sin embargo, desde hace unos pocos años, se han definido dos situaciones con indicaciones precisas para el uso antibióticos: a) infección extrapancreática: colangitis, neumonía intrahospitalaria o asociada a la ventilación mecánica, infección asociada a catéter venoso central, infección urinaria, u otros focos; b) infección intrapancreática o peripancreática: abscesos, necrosis infectada.^{6,35-37}

Infección extrapancreática

En esta situación, el cuadro clínico es claro y el esquema antibiótico debe cubrir los gérmenes probables, según el foco y la ecología hospitalaria; la duración del tratamiento antibiótico y los procedimientos diagnós-

ticos dependerán de cada foco y germen particular. Esta es la casusa más frecuente de sepsis, ocurre en el 40-70% de los pacientes, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 20% y el 50%.^{37,38}

Infección intrapancreática o peripancreática

En este caso, el diagnóstico suele ser más difícil. La necrosis aséptica es frecuente en pacientes con pancreatitis aguda grave, con gran repercusión clínica y hemodinámica, con SRIS y disfunción multiorgánica, indistinguible de una sepsis grave o un shock séptico. Es muy difícil definir en qué momento una necrosis aséptica se infecta, aunque la literatura sugiere sospechar esta posibilidad luego de 7-10 días de hospitalización, especialmente en los pacientes que no mejoran o que tienen una evolución tórpida y de empeoramiento de las funciones orgánicas. En estos casos, se recomienda realizar una TC con doble contraste para detectar los posibles focos pancreáticos y peripancreáticos, su extensión y abscesos con paredes definidas. Si las imágenes tomográficas son altamente sugestivas de un foco infectado, se sugieren dos conductas:^{37,39}

1. Aspiración del contenido por punción con aguja fina guiada por TC, enviar el material a bacteriología para extendido de Gram y cultivo, para un diagnóstico de certeza y confirmación bacteriológica; mientras tanto iniciar un tratamiento antibiótico empírico y, luego, ajustar o dirigir el esquema según el informe microbiológico definitivo.
2. Si no es posible la punción guiada por TC, iniciar un tratamiento antibiótico empírico con cobertura para bacilos gramnegativos, cocos y anaerobios.

El origen más frecuente de infección de una necrosis pancreática aséptica es por diseminación hematológica desde un foco a distancia y ocurre en el 60% de los casos. Le siguen en frecuencia la translocación bacteriana por síndrome de hipertensión intrabdominal, la colangitis y la perforación de víscera hueca.³⁵

Tratamiento antibiótico

No existe ninguna evidencia firme para indicar tratamiento antibiótico profiláctico o como estrategia para prevenir la progresión de una necrosis aséptica a una infectada, o para disminuir la incidencia de infección peripancreática.^{35,37,40} La única indicación con fuerte recomendación es la presencia de una infección documentada.^{35,36,38}

Se inicia con un tratamiento empírico de amplio espectro con cobertura para bacilos gramnegativos, cocos y anaerobios; no existe una indicación fuerte para incluir antimicóticos en forma empírica. Luego, se debe ajustar según el resultado bacteriológico. La duración dependerá de la evolución clínica y de la lesión; en general, se continúa hasta la desaparición de los abscesos que suele ocurrir en alrededor de 4-6 semanas. Aunque hay muy pocos reportes sobre la far-

macocinética y la farmacodinamia de los antibióticos en el páncreas, se sugiere utilizar aquellos con buena penetración pancreática, como carbapenémicos, ceftazidima o cefepima, ciprofloxacina, piperacilina/tazobactam, metronidazol, vancomicina, linezolid, entre otros; todos en dosis máxima.^{35,36,38}

Conclusión

Los antibióticos están indicados sólo si hay una infección documentada. No deben indicarse para profilaxis o para prevenir o disminuir la incidencia de infección pancreática o peripancreática. Los esquemas son los que habitualmente se indican para cualquier otra infección, y se sugiere administrar aquellos con mejor penetración en el páncreas.

Indicación de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en la pancreatitis aguda biliar

La realización de CPRE, en forma rutinaria, a pacientes con pancreatitis aguda biliar, a pesar de que los puntajes predijeran pancreatitis aguda grave, no mostró ventajas en la mortalidad ni las complicaciones locales o sistémicas. Tuvo un fuerte beneficio en pacientes con pancreatitis aguda biliar y colangitis o en casos de obstrucción simultánea del conducto biliar común.^{41,42} La indicación de CPRE para extraer cálculos del colédoco depende del grado de obstrucción del conducto biliar común y de la presencia de colangitis. **La colangitis en la pancreatitis aguda biliar es la indicación indiscutida y debe efectuarse con urgencia.**^{24,43,44}

La CPRE está indicada en pacientes con pancreatitis aguda biliar predicha como grave, según los puntajes, sin colangitis, y definitivamente no está indicada en la pancreatitis aguda biliar predicha como moderada sin colangitis.³⁷

En caso de obstrucción del colédoco sin colangitis y con evolución estable puede esperarse una mejoría 24-48 horas antes de efectuar la CPRE.⁴²

Si se sospecha obstrucción biliar en ausencia de colangitis debe realizarse una colangiopancreatografía por resonancia magnética o ecografía endoscópica que es aún más sensible que la CPR para diagnosticar litiasis coledociana, y utilizar la CPRE solamente con fines de confirmación diagnóstica para efectuar tratamiento.³⁷

A manera de resumen, la CPRE:

1. No aporta ningún beneficio cuando se efectúa rutinariamente en pacientes con pancreatitis aguda biliar.
2. Tampoco está indicada cuando los puntajes predigan pancreatitis grave en ausencia de colangitis u obstrucción del conducto biliar común.

3. Ante la sospecha clínica y de laboratorio de obstrucción de la vía biliar, en ausencia de colangitis, debe efectuarse sólo con fines diagnósticos una colangiopancreatografía por resonancia magnética, o como opción una ecoendoscopia, pues tiene mayor sensibilidad para detectar litos pequeños.
4. La indicación más fuerte para efectuar una CPRE en el curso de una pancreatitis aguda es la presencia de colangitis con el propósito de drenar la vía biliar.
5. La segunda indicación categórica es la presencia de un lito en el conducto biliar común.

Abordaje quirúrgico en la necrosis pancreática infectada

La necrosis pancreática infectada se define como todo tejido muerto en el páncreas o fuera de él con bacteriología positiva. La mortalidad en pacientes con necrosis pancreática infectada está determinada por la presencia de fallas orgánicas persistentes. Petrov et al, en su metanálisis publicado en 2010, sostienen que la tasa de mortalidad por necrosis pancreática infectada sin falla orgánica asociada es del 11%, mientras que si se acompaña de fallas orgánicas, asciende al 43%.⁴⁵

Con respecto al manejo quirúrgico de la necrosis infectada, en los últimos años, se introdujo el concepto de retrasar la indicación quirúrgica lo máximo posible, mientras la situación clínica lo permita. **El diagnóstico de infección de la necrosis no es sinónimo de cirugía inmediata.** Está demostrado que el abordaje quirúrgico en las dos primeras semanas de iniciado el ataque de pancreatitis se acompaña de una elevada **morbimortalidad. Esta última disminuye significativamente cuando la cirugía se practica luego de la cuarta semana,** momento en que la repuesta inflamatoria sistémica es mucho menor.

Las opciones para el abordaje quirúrgico del paciente con necrosis infectada son múltiples y la elección depende de la ubicación de la necrosis y de su extensión. El abordaje puede ser por vía transperitoneal o retroperitoneal. El abordaje por vía transperitoneal se divide en abordaje abierto guiado por imágenes y en abordaje por vía laparoscópica. Antes, el abordaje abierto consistía en realizar una incisión en boca de horno (subcostal bilateral) para lograr un buen acceso a todos los espacios y efectuar un desbridamiento amplio. En la actualidad, el abordaje quirúrgico convencional se realiza guiado por imágenes (ecografía intraoperatoria) para determinar la ubicación exacta de la necrosis y así practicar una incisión pequeña. La principal ventaja del abordaje guiado por imágenes es una laparotomía mínima que disminuye el trauma parietal y la respuesta inflamatoria. En general, el abordaje abierto convencional se utiliza en casos

de extensa necrosis glandular o peripancreática, con múltiples focos de necrosis. La otra opción para el abordaje quirúrgico transperitoneal es el abordaje laparoscópico. Para este tipo de abordaje es fundamental contar con ecografía translaparoscópica con el objetivo de ubicar los focos por drenar. La laparoscopia tiene la desventaja de que técnicamente es difícil y preferiblemente se indica en casos con necrosis localizadas con fácil acceso.

El abordaje retroperitoneal consiste en realizar un acceso por vía posterior, a nivel del espacio parietocólico. El nombre de esta técnica es *desbridamiento retroperitoneal* videoasistido y consiste en realizar una incisión guiada por ecografía a nivel del flanco. Una vez hecho el acceso, se coloca una óptica de 10 mm, se efectúa una disección roma del espacio para hacer la retroperitoneoscopia y se lleva a cabo la necrosectomía. Las condiciones para efectuar este abordaje es que exista compromiso peripancreático, que tenga contacto con la pared abdominal a nivel del espacio pararenal anterior o espacio parietocólico.

Otra vía de acceso mininvasiva es la necrosectomía transgástrica. Consiste en realizar un acceso a la necrosis por vía endoscópica a través de la pared posterior del estómago. Una vez realizada la gastrotomía, se dilata el trayecto con un balón y se logra el acceso a la necrosis con el endoscopio. Para llevar a cabo este procedimiento es fundamental que exista un buen contacto de la necrosis con la pared del estómago y que no haya focos de necrosis peripancreática en zonas muy distantes. Una de sus desventajas es que

es técnicamente demandante y que puede requerir varias sesiones para completar la necrosectomía.

Todas estas opciones descritas constituyen el abordaje quirúrgico. La controversia actual es determinar si el abordaje ideal para tratar la necrosis infectada es el drenaje percutáneo o el drenaje quirúrgico. Existe un solo trabajo prospectivo y aleatorizado que comparó la cirugía convencional con el drenaje percutáneo.⁴⁶ En este estudio, se asignaron dos grupos: uno con cirugía convencional, que consistió en una necrosectomía a través de una incisión subcostal bilateral con reintervenciones a demanda, y el otro con drenaje percutáneo y desbridamiento retroperitoneal videoasistido en caso de falla de este. El grupo con drenaje percutáneo sufrió menos fallas orgánicas asociadas, pero eso no se reflejó en la mortalidad. No hubo diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, se observó que la mayor mortalidad ocurrió en el grupo de pacientes sometidos a drenaje percutáneo y que luego requirieron desbridamiento retroperitoneal. Probablemente la mayor mortalidad (si bien no fue estadísticamente significativa) se explica, porque la indicación quirúrgica fue tardía. La única ventaja del grupo con drenaje percutáneo es la menor insuficiencia pancreática endocrina y exocrina a largo plazo, probablemente debido a que no se extrajo accidentalmente tejido sano. De todas formas, se deben llevar a cabo más estudios prospectivos y aleatorizados para dilucidar el manejo adecuado.

En la Figura, se muestra esquemáticamente la conducta terapéutica sugerida ante la presencia de necrosis pancreática.

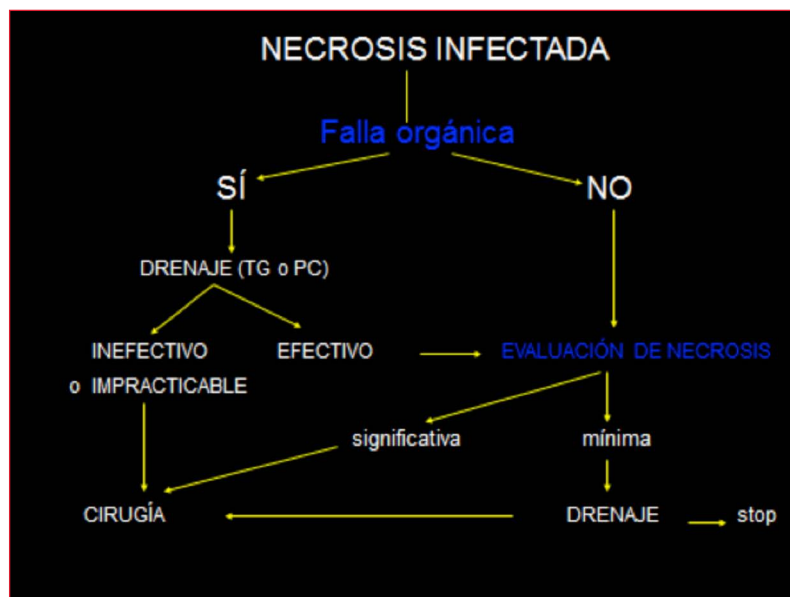


Figura. Conducta terapéutica para la necrosis pancreática infectada.

Bibliografía

- Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92(4): 889-923.
- Van Woerkom RC, Adler DG. Acute pancreatitis: contemporary diagnosis and management. *J Clin Outcomes Manag* 2012; 19(1): 13-26.
- Cruz-Santamaria DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3(3): 60-70.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-111.
- Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012; 256(6): 875-880.
- De Waele JJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(2): 189-195.
- Otsuki M, Takeda K, Matsuno S, et al. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(35): 5798-5805.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57(12): 1698-1703.
- Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22(3): 274-278.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974; 61(6): 443-451.
- 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(1): 69-81.
- Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65(5): 337-341.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829.
- Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2(8656): 201-205.
- 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(10): 1638-1652.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. 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(7): 707-710.
- Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156(3): 767-772.
- Mortele KJ, Wiesner W, Intriore L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5): 1261-1265.
- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 107(4): 612-619.
- Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(8): 705-709.
- de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(10): 1843-1850.
- Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(10): 1070-1076.
- Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(13): 1639-1644.
- IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-15.
- Petrov MS PR, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2008; (28): 704-712.
- Gianotti L, Meier R, Lobo DN, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 428-435.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40(2): 159-211.
- Yi F GL, Zhao J, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012 (51): 523-530.
- Li JY YT, Chen YH, Yuan YH, Zhong W, Zhao LN, Chen QK. Enteral nutrition within 48hs of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complication: a meta-analysis. *PLOS One* 2013; 8(6): 1-12.
- Sun JK MX, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *Gastroenterology* 2013; 19: 917-922.
- O'Keefe SJ LR, Li J, et al. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289: G181-G187.
- Chang YS FH, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Critical Care* 2013; 17(3): 118-127.
- Petrov MS LB, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 1243-1242.
- Mirtallo JM FA, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291.
- De Waele JJ. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(3): 317-324.
- De Waele JJ. Rational use of antimicrobials in patients with severe acute pancreatitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(2): 174-180.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1400-1415; 1416.
- De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15(4): 394-398.
- Cacopardo B, Pinzone M, Berretta S, et al. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surg* 2013; 13(Suppl 2): S50.
- Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(5): 736-742.

■ Pancreatitis aguda. Su manejo en Cuidados Intensivos

41. Tse F, Yuan Y, Leontiadis GI. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(3): 443-444.
 42. 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(4): 237-242.
 43. 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(8618): 979-983.
 44. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD009779.
 45. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139(3): 813-820.
 46. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(16): 1491-1502.
-