

Pancreatitis Aguda Grave

Alvaro Contreras Salazar,^{1*} Jesús Armando Del Moral Bastida,¹
Virgilio Eduardo Trujillo Condes¹

Resumen

La pancreatitis aguda es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes que requieren hospitalización inmediata. La incidencia reportada es 34 casos por cada 100.000 personas al año con tendencia a aumentar. Son varias sus causas, resaltando la biliar y alcohólica a las que se les atribuye aproximadamente dos tercios de los casos reportados. La gravedad de la enfermedad depende del grado de afección sistémica y local. Se han propuesto diversas clasificaciones y criterios que evalúan la severidad de la pancreatitis aguda y los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de complicaciones, entre los que destacan los parámetros usados por la International Association of Pancreatology (IAP), American Pancreatic Association (APA) y el American College of Gastroenterology (ACG). La capacidad de predecir la gravedad ayuda a identificar pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad y a optimizar los recursos. Este artículo presenta una revisión de la literatura acerca de sus causas, fisiopatología, manejo y complicaciones, además de nuevas técnicas que se están implementando.

PALABRAS CLAVE

Sistema de clasificación, diagnóstico, fisiopatología, manejo. Complicaciones. Pronóstico.

Severe Acute Pancreatitis

Recibido : 7 de mayo de 2021
Aceptado: 25 de mayo de 2021

Abstract

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal disorders that require immediate hospitalization. The reported incidence is 34 cases per 100,000 people a year with a tendency to increase. There are several causes of acute pancreatitis, highlighting the biliary and alcoholic etiology, these two constitute approximately two-thirds of all reported cases. The severity depends on the degree of systemic and local affection. Various classifications and criteria that assess the severity of acute pancreatitis and risk factors that increase the likelihood of complications have been proposed, including the parameters used by the International Association of Pancreatology (IAP), American Pancreatic Association (APA) and the American College of Gastroenterology (ACG). The ability to predict severity helps to identify patients with increased risk of morbidity and mortality and to optimize resources. This article presents a review of the literature about its causes, physiopathology, management and complications, as well as new techniques that are being implemented around the world.

KEY WORDS

Classification Systems. Diagnosis. Physiopathology. Management. Complications. Prognosis.

¹Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: alvaroow98@hotmail.com

Introducción

La pancreatitis aguda es una condición inflamatoria del páncreas caracterizada clínicamente por dolor abdominal y niveles elevados de enzimas pancreáticas en sangre.¹ La mayoría de los pacientes no presentan enfermedad grave,² aunque 15 a 25 % resultan en casos graves que cursan con morbilidad y mortalidad significativas.³

Sus causas son diversas, incluyendo litiasis biliar, alcoholismo, hipertriacilgliceridemia, hipercalcemia, patologías vasculares, infecciones, medicamentos (principalmente retinoides y antibióticos de diversos grupos), iatrogenia, entre otros; siendo las más frecuentes la litiasis biliar y alcoholismo.^{1,4-9} Hasta 20 % de los casos de pancreatitis aguda no tienen causa identificable después de la valoración inicial.¹⁰

El diagnóstico se sospecha clínicamente al detectar el cuadro característico, y es corroborado mediante exámenes de laboratorio y gabinete,¹¹ que ayudan a definir la gravedad de la enfermedad haciendo uso de varias escalas, utilizando parámetros clínicos, imagenológicos y de laboratorio.¹²

Las complicaciones son numerosas y ensombrecen el cuadro aumentando la mortalidad, éstas pueden ser locales y sistémicas.¹³ La habilidad para predecir la severidad puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo, y de esta forma tratarlos tempranamente al mejorar la selección de pacientes en áreas de urgencias y unidades de cuidados intensivos.¹⁴ El tratamiento es médico y/o quirúrgico dependiendo de la severidad y extensión de la enfermedad, así como de las complicaciones que surjan.³ En términos generales, el tratamiento engloba las siguientes esferas: control del dolor, reposición de líquidos, nutrición, antibioticoterapia y monitorización.¹⁵

Epidemiología

Afecta entre 14 y 45 por cada 100 000 personas y es la causa número 21 en ingresos hospitalarios. La pancreatitis es también el diagnóstico de admisión más común entre las quejas gastroenterológicas.¹⁶ La incidencia anual reportada de pancreatitis aguda es de 34 casos por 100 000 habitantes, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres.¹⁷ Su incidencia está incrementando en todo el mundo debido a las mayores tasas de obesidad y litiasis biliar.⁹ Afecta a la población económicamente activa, con una media de edad de presentación de 55 años.¹⁸ En México, al igual que lo informado en la literatura médica occidental, las causas más comunes son la litiasis biliar (49-52 %) y el alcoholismo (37-41 %).¹⁸

La mortalidad usualmente se debe a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica en las primeras dos semanas, después de este tiempo es debida a sepsis y otras complicaciones.⁹ Aproximadamente 1 % de todos los pacientes ingresados en el hospital con este padecimiento mueren durante el ingreso.¹⁶ Las tasas de mortalidad son similares entre varias etiologías de las pancreatitis agudas, incluidas la pancreatitis aguda relacionada con cálculos biliares, inducida por el alcohol y la hipertriacilgliceridemia.¹⁹ La insuficiencia orgánica persistente se define como insuficiencia orgánica que dura más de 48 horas, y es la principal causa de muerte en la pancreatitis aguda.¹⁶ Otros factores asociados con el aumento de la mortalidad incluyen diabetes mellitus.¹⁶

Fisiopatología

El páncreas exocrino sintetiza y secreta una variedad de enzimas digestivas que normalmente se activan después de alcanzar el duodeno, los llamados zimógenos.²⁰ Pequeñas cantidades de tripsinógeno son activadas espontáneamente convirtiéndose en tripsina, pero el páncreas posee mecanismos para

removerla rápidamente.^{4,21} La principal línea de defensa ante los zimógenos activados es el inhibidor de la tripsina secretora pancreática (PSTI o SPINK1), el cual puede inactivar cerca del 20 % de la tripsina activada.²²

Los factores que llevan a un individuo a presentar la enfermedad son numerosos, requiriendo siempre de un iniciador: litiasis biliar, alcoholismo, hipertriacilgliceridemia, hipercalcemia, patologías vasculares, infecciones, medicamentos (principalmente retinoides y antibióticos de diversos grupos), entre otros; siendo los más frecuentes la litiasis biliar y el alcoholismo.^{5,7,8} Hasta el 20 % de los casos de pancreatitis aguda no tienen causa identificable después de la valoración inicial.¹⁰ Se ha señalado que algunas mutaciones genéticas (variaciones en los genes PRSS1 y SPINK1) pueden llevar a activación prematura de los zimógenos dentro del páncreas y a disminución de los mecanismos de defensa.²³⁻²⁵ Otras enfermedades genéticas como la fibrosis quística, con patrón de herencia autosómico recesivo, generan pancreatitis por obstrucción de los conductos.^{26,27}

Pese al lugar que ocupan la litiasis biliar y el alcoholismo como las principales causas de pancreatitis aguda, solo una pequeña fracción de los individuos que los presentan desarrollan la enfermedad.⁶ La pancreatitis inducida por alcohol suele ocurrir solo después de varios años de abuso de esta sustancia.⁶ Algunos mecanismos propuestos son: sensibilización de las células acinares a la activación prematura de zimógenos inducida por colecistocinina (CCK), potenciación del efecto de la CCK en la activación del factor nuclear KB (NFκB), generación de metabolitos tóxicos como acetaldehído y especies reactivas de oxígeno, sensibilización pancreática a los efectos tóxicos del virus coxsackie B3 y activación de las células estrelladas pancreáticas con la subsecuente producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (similar a lo ocurrido en la patogénesis de la cirrosis hepática).^{11,28,29}

Se han sugerido dos posibles causas de pancreatitis biliar: reflujo biliar hacia el conducto pancreático debido a una obstrucción transitoria del ámpula por los mismos litos, o una obstrucción del ámpula secundaria al edema generado por el paso del lito.^{25,30} Tanto en la hiperlipidemia como en la hipercalcemia los mecanismos son menos conocidos, en general, se acepta que hay alteraciones en los capilares pancreáticos, influencia directa en la exocitosis de zimógenos, obstrucción de los ductos y aumento en la velocidad de la conversión de tripsinógeno a tripsina en el parénquima pancreático.^{5,31,32}

La activación intraacinar de enzimas proteolíticas es el primer paso en la génesis de daño pancreático, el cual consiste en autodigestión de la glándula.^{1,33} Se ha observado colocalización de enzimas lisosomales, como cathepsina B y tripsinógeno, en vacuolas inestables dentro de las células acinares que fomentan la activación de los zimógenos.^{4,34} Los estudios han dilucidado los mecanismos de lesión y muerte acinar mediadas por calcio así como la importancia de los poros de permeabilidad mitocondrial.³⁵ También se ha investigado el papel citoprotector de la respuesta a proteínas desplegadas así como la autofagia en la prevención del estrés sostenido del retículo endoplasmático, la apoptosis y la necrosis, y el papel central de los ácidos grasos insaturados en la causa de la insuficiencia orgánica pancreática.³⁵ La caracterización de estas vías ha llevado a la identificación de posibles dianas moleculares para futuros ensayos terapéuticos.¹²

Los mecanismos de defensa del páncreas son rápidamente superados, lo cual lleva a la activación de cada vez más enzimas proteolíticas.³⁶ La tripsina activa al complemento y factores de la coagulación.^{37,38} Esto último lleva a daño de la microcirculación y a un posible mecanismo de lesión por reperfusión como la vista en otros órganos como el corazón.^{39,40} De entre los factores que destacan en la lesión por reperfusión se encuentran la calcineurina, el poro mitocondrial de la muerte y el propio calcio.^{39,41}

Otro mecanismo de daño pancreático es la inflamación inducida por la liberación de patrones moleculares asociados a daño, activación del complemento y producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-α).^{4,41} También se ha propuesto a la disfunción mitocondrial como un factor clave

en la patogénesis de esta enfermedad.⁴² Avances sugieren que la proteína de choque térmico, angiotensina II, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGPR) y la ciclooxygenasa 2 se ven envueltos en la patogénesis de la pancreatitis.⁴³ En modelos experimentales se ha encontrado que el sistema neural intrapancreático es estimulado para liberar sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina que aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación.²⁰

Cuando el daño pancreático es severo se desarrollan complicaciones sistémicas incluyendo fiebre, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), derrame pleural, falla renal, choque e insuficiencia cardíaca.¹² El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es probablemente mediado por las enzimas pancreáticas, citocinas y péptidos vasoactivos liberados durante la inflamación.⁴⁴ La pancreatitis causa hipocalcemia por saponificación, lo que lleva a aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) que incrementa los niveles séricos de calcio. La “reposición” del calcio fomenta la exocitosis de los zimógenos, resultando en mayor daño pancreático. Las concentraciones intracelulares de calcio en el páncreas también aumentan, permitiendo la activación de caspasas y la consecuente apoptosis.³² Por último, durante el curso de la pancreatitis aguda, la barrea intestinal se ve comprometida; permitiendo translocación bacteriana que puede culminar en sepsis.⁴⁵

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, y se corrobora con exámenes de laboratorio e imagen.¹¹ La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda presentan dolor epigástrico severo, transfixiante, de irradiación en forma de cinturón y persistente, el cual suele mejorar un poco en posición de “gatillo de fusil, en algunos el dolor predomina en el cuadrante superior derecho o más raramente en el izquierdo.^{46,47} Aproximadamente 90 % de los pacientes presenta náusea y vómito.⁴⁸

Los pacientes con pancreatitis aguda severa pueden presentar disnea debido a inflamación diafragmática, derrame pleural o SDRA.⁴⁹ 10 % de los pacientes no presenta ninguna manifestación clínica, incluso dolor, siendo el único hallazgo hipotensión de causa desconocida.⁵⁰ Por otro lado, pueden presentar fiebre, taquipnea e hipotensión.⁵¹ En 3 % de los pacientes es posible observar los signos de Cullen y de Grey Turner, este último sugiere la presencia de sangrado retroperitoneal en el contexto de una pancreatitis necrotizante.^{46,47} En casos raros se puede observar paniculitis o necrosis del tejido celular subcutáneo.⁵⁰ Durante la exploración física pueden hallarse signos de la posible etiología, como hepatomegalia, ictericia, ascitis, y un posible habito de Chvostek.^{46,47}

La amilasa sérica se eleva dentro de las primeras 6 a 12 horas del inicio del cuadro y vuelve a niveles basales después de 3-5 días en los casos no complicados.^{47,51} La elevación de 3 veces el valor de referencia tiene una sensibilidad de 67-83 % y una especificidad de 85-98 %.⁵² Causas de elevación de la amilasa sérica no relacionadas con afección pancreática son: insuficiencia renal, alcoholismo crónico, acidosis láctica, neoplasias malignas, macroamilasemia, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, entre otras.⁵³

La lipasa sérica tiene una sensibilidad de 82-100 %, alcanza su pico a las 24 horas de iniciado el cuadro y persiste elevada hasta por dos semanas.⁵² Ya que la elevación de la amilasa es más rápida y dura más tiempo, es especialmente útil en pacientes que acuden a evaluación después de 24 horas de haber iniciado los síntomas.⁵⁴ Otros marcadores utilizados son el péptido de activación del tripsinógeno (puede ser usado como un predictor de severidad), trisinógeno-2 en suero y orina y proteína C reactiva (niveles por arriba de 150 mg/dl a las 48 horas de iniciado el cuadro se asocia a pancreatitis aguda severa).⁵²

En la radiografía simple de tórax pueden observarse derrame pleural (más común del lado izquierdo), infiltrados y elevación del hemidiafragma.⁵³ En la

radiografía simple de abdomen pueden encontrarse niveles hidroaéreos compatibles con íleo.⁴ En la ultrasonografía abdominal se puede detectar hipocogenicidad del páncreas, y pueden hallarse litos y edema en la vía biliar en caso de etiología biliar.^{47,55} La tomografía computarizada (TC) abdominal puede revelar alargamiento focal o difuso del páncreas y heterogeneidad de densidad del órgano (compatible con necrosis); además, si se utiliza medio de contraste intravenoso puede corroborarse la presencia de necrosis por falta de realce en zonas necróticas.⁴⁷ La resonancia magnética muestra hallazgos similares a los de la TC, es muy útil para valorar el árbol biliar.^{47,55} El diagnóstico diferencial es con una amplia gama de patologías, entre las que destacan: úlcera péptica, coledocolitiasis, colecistitis, perforación de víscera hueca, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica y hepatitis.^{10,47} Una vez establecido el diagnóstico de pancreatitis aguda debe encontrarse su causa y determinar la severidad.⁴⁷

Determinación de la Gravedad

Una multitud de modelos predictivos han sido desarrollados para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda basados en factores de riesgo clínicos y resultados de exámenes de laboratorio y radiológicos.^{12,47} Algunos pueden ser aplicados desde el ingreso del paciente, mientras que otros solo pueden ser obtenidos después de 48-72 horas de iniciado el cuadro.⁵⁶ Los sistemas de estadificación más populares son: Criterios de Ranson, APACHE II SCORE, BISAP SCORE, Harmless acute pancreatitis score y los criterios tomográficos de Baltazar.^{12,14}

La clasificación revisada de Atlanta divide a la pancreatitis aguda en dos grandes categorías:

- Pancreatitis aguda intersticial edematosa: caracterizada por inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos adyacentes, pero sin necrosis tisular reconocible.⁵⁷
- Pancreatitis aguda necrotizante: caracterizada por inflamación asociada a necrosis del parénquima pancreático con o sin necrosis peripancreática.⁵⁷
- De acuerdo con la severidad, la pancreatitis aguda se clasifica en:
- Leve: ausencia de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas.¹⁴
- Moderada: falla orgánica transitoria (<48 horas) y/o complicaciones locales o sistémicas sin falla orgánica persistente (>48 horas).¹⁴
- Severa: falla orgánica persistente (>48 horas).¹⁴

Es importante recordar que la falla orgánica se evalúa con base en la clasificación de Marshall, tomando en cuenta a la insuficiencia respiratoria, colapso circulatorio e insuficiencia renal.^{16,53} Entre los predictores clínicos de severidad se encuentran: edad >75 años, pancreatitis alcohólica, obesidad, comienzo brusco, y falla orgánica.⁵⁸ La hemoconcentración, niveles elevados de creatinina, BUN, proteína C reactiva, péptido de activación del tripsinógeno y procalcitonina se relacionan con mayor severidad.⁵⁹ El derrame pleural y los infiltrados pulmonares difusos se relacionan con mayor gravedad.¹⁴

La International Association of Pancreatology y la American Pancreatic Association recomiendan considerar pancreatitis aguda grave cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- SRIS al ingreso y que persiste por >48 horas.
- Edad >75 años, pancreatitis alcohólica, obesidad, comienzo brusco, y falla orgánica.
- Niveles elevados de creatinina, BUN, proteína C reactiva, péptido de activación del tripsinógeno y/o procalcitonina.¹⁴

El American College of gastroenterology recomienda considerar como grave el cuadro cuando aparecen las siguientes características:

- Edad >55 años
- Obesidad
- Alteraciones del estado mental
- Comorbilidades
- Presencia de SRIS
- BUN >20 mg/dl
- Hematocrito >44 % y/o en aumento
- Niveles elevados de creatinina
- Derrame pleural
- Infiltrados pulmonares
- Múltiples o extensas colecciones extrapancreáticas.⁵⁴

La presencia de falla orgánica y/o necrosis pancreática define a la pancreatitis aguda severa.^{14,51}

Complicaciones

Los pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave o grave que presentan signos de sepsis o deterioro clínico 72 horas después de la presentación inicial deben someterse a una tomografía computarizada con contraste para evaluar la presencia de necrosis pancreática o extrapancreática, junto con complicaciones locales. Los pacientes con insuficiencia orgánica persistente y complicaciones locales extensas deben ser transferidos a centros especializados.⁶⁰

Complicaciones locales

Las complicaciones locales de la pancreatitis aguda incluyen la recolección aguda de líquido peripancreático, el pseudoquiste pancreático, la colección necrótica aguda y la necrosis amurallada.^{53,61} Mientras que los líquidos peripancreáticos y las colecciones necróticas agudas pueden desarrollarse en menos de cuatro semanas después de la aparición de la pancreatitis, el pseudoquiste pancreático y la necrosis amurallada generalmente ocurren después de cuatro semanas de la aparición de la pancreatitis aguda.^{53,62}

Recolección aguda de líquido peripancreático: las colecciones de líquidos generalmente se desarrollan en la fase temprana de la pancreatitis. No tienen una pared bien definida, generalmente permanecen asintomáticos, y se resuelven espontáneamente sin necesidad de drenaje. Puede haber abscesos.^{61,62}

Seudoquiste pancreático: es una colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida generalmente fuera del páncreas con una necrosis mínima o nula. Suelen ocurrir más de cuatro semanas después de la aparición de la pancreatitis edematosa intersticial.¹³

Colección necrótica aguda y necrosis amurallada: se manifiestan como necrosis que afecta tanto al páncreas como a los tejidos peripancreáticos.¹⁹ La necrosis puede dar lugar a una colección necrótica aguda que contiene una cantidad variable de líquido y tejido necrótico, pero carece de una pared definible o necrosis amurallada, que consiste en una colección madura y encapsulada de necrosis pancreática y/o peripancreática que ha desarrollado una pared inflamada bien definida.⁶³

Necrosis infectada: La aparición de infección pancreática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la pancreatitis necrotizante aguda.⁴⁷ Aproximadamente un tercio de los pacientes con necrosis pancreática desarrollan necrosis infectada.⁶⁴

La mayoría de las infecciones (aproximadamente 75 %) son monomicrobia-

nas con organismos derivados del intestino (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterococcus*, entre otros).⁶³ Se debe sospechar necrosis pancreática infectada en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática que se deterioren (inestabilidad clínica o sepsis, aumento del recuento de glóbulos blancos, fiebre), o no mejoran después de 7 a 10 días de hospitalización.⁵⁴ Los signos imagenológicos que sugieren la presencia de necrosis pancreática infectada, como la presencia de gas dentro de la necrosis, son razonablemente sugestivos de infección y la terapia antibiótica se puede iniciar sin aspiración y cultivo.⁵³

Necrosis estéril: Si el material aspirado guiado por TC es estéril, se interrumpen los antibióticos y se continúa el tratamiento conservador durante cuatro a seis semanas.⁵¹ No se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con necrosis estéril para prevenir el desarrollo de necrosis infectada. La necrosis estéril no requiere tratamiento específico.⁴⁵ En pacientes con necrosis estéril y signos de toxicidad sistémica (por ejemplo, fiebre, hipotensión, leucocitosis), se debe repetir el aspirado guiado por TC en cinco a siete días.¹⁶

Complicaciones vasculares peripancreáticas

Trombosis venosa esplácnica: La trombosis venosa esplácnica (vena esplénica, vena porta y/o venas mesentéricas superiores) se encuentra incidentalmente en la toma de imágenes en 1 a 24 % de los pacientes con pancreatitis aguda, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la modalidad de diagnóstico por imágenes.⁶⁵ El tratamiento debe centrarse en la pancreatitis subyacente, ya que un tratamiento eficaz puede dar lugar a una resolución espontánea de la trombosis. Se debe iniciar la anticoagulación si hay extensión del coágulo que dé lugar a una descompensación hepática o a un compromiso de la perfusión intestinal.⁶⁶

Pseudoaneurisma: es una complicación rara pero grave de la pancreatitis aguda que se debe sospechar cuando los pacientes con pancreatitis aguda tienen sangrado gastrointestinal inexplicable, una caída inexplicable en el hematocrito o expansión repentina de una colección de fluido pancreático.⁶¹

Síndrome compartimental abdominal: se define como una presión intraabdominal sostenida >20 mmHg con insuficiencia de órganos de inicio súbito.¹⁰ Los pacientes con pancreatitis grave tienen un mayor riesgo de hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal debido al edema tisular por la reanimación líquida agresiva, inflamación peripancreática, ascitis e íleo.⁶¹

Complicaciones sistémicas: Los pacientes con pancreatitis aguda tienen un mayor riesgo de exacerbación de las comorbilidades subyacentes, como coronariopatía y enfermedad pulmonar crónica.⁶² Además de tratar estas exacerbaciones, los pacientes deben ser tratados por otras complicaciones, como la abstinencia de alcohol e hiperglucemia.⁵

Los pacientes con pancreatitis aguda también tienen un mayor riesgo de desarrollar prediabetes y diabetes después de su primer episodio de pancreatitis aguda. En un metanálisis de 2014 de 24 estudios prospectivos que incluyeron 1102 pacientes con un episodio de pancreatitis aguda 15 % de los individuos fueron diagnosticados con un nuevo inicio de diabetes mellitus en un plazo de 12 meses.³

Tratamiento

El manejo inicial de un paciente con pancreatitis aguda consiste en atención de apoyo con reanimación de líquidos, control del dolor y apoyo nutricional.⁶⁷

Reemplazo de líquido: se brinda hidratación a una velocidad de 5 a 10 ml/kg por hora de soluciones cristaloides isotónicas, como solución salina al 0.9 % o Ringer lactato, a todos los pacientes con pancreatitis aguda, a menos que los

factores cardiovasculares, renales u otros factores relacionados impidan el reemplazo agresivo de líquidos.⁶⁵

En pacientes con agotamiento grave del volumen que se manifiesta como hipotensión y taquicardia, se proporciona una reposición más rápida con 20 ml/kg de líquido intravenoso administrado durante 30 minutos seguido de 3 ml/kg/hora durante 8 a 12 horas.⁶¹ En pancreatitis aguda debido a hipercalcemia, la solución de Ringer lactato está contraindicada porque contiene 3 mEq/L de calcio. En estos pacientes, la solución salina normal debe utilizarse para la reanimación de volumen.¹³

Los requisitos de líquidos se reevalúan a intervalos frecuentes en las primeras seis horas de admisión y durante las próximas 24 a 48 horas.⁶⁶ La tasa de reanimación de líquidos se ajusta en función de los valores de evaluación clínica, hematocrito y nitrógeno ureico en sangre (BUN).¹⁰ La sustitución adecuada del líquido puede evaluarse mediante una mejora en los signos vitales (frecuencia cardíaca objetivo <120 latidos/minuto, presión arterial media entre 65 a 85 mmHg), producción de orina (>0,5 a 1 cc/kg/hora) y reducción del hematocrito (objetivo 35 a 44 %) y del BUN.⁵⁴

El monitoreo del BUN puede ser particularmente importante, ya que tanto en el momento de la admisión como el cambio en sus valores durante las primeras 24 horas de hospitalización predicen la mortalidad. El aumento de la reanimación de líquidos debe ser concluido en pacientes cuyos niveles de BUN se mantengan iguales o aumenten.¹⁶ Dentro de las primeras 12 a 24 horas del cuadro, la sustitución de líquidos se ha asociado con una reducción de la morbilidad y mortalidad.⁴ Una hidratación inadecuada puede provocar hipotensión y necrosis tubular aguda.⁶⁸ La hemoconcentración persistente a las 24 horas se ha asociado con el desarrollo de pancreatitis necrotizante.⁵⁹ La pancreatitis necrotizante produce un síndrome de fuga vascular que provoca un aumento de las pérdidas de líquidos del tercer espacio y un empeoramiento de la hipoperfusión pancreática.⁵⁹

Sin embargo, es importante limitar la reanimación de líquidos principalmente a las primeras 24 a 48 horas después de la aparición de la enfermedad.⁶³ La reanimación continua de fluidos agresivos después de 48 horas puede no ser recomendada, ya que la reanimación de fluidos excesivamente vigorosa es asociado con una mayor necesidad de intubación y un mayor riesgo de síndrome compartimental abdominal.⁶³

Control del dolor: El dolor abdominal es a menudo el síntoma predominante en pacientes con pancreatitis aguda y debe tratarse con analgésicos. El dolor incontrolado puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica.¹⁵ La atención a la reanimación adecuada de líquidos debe ser la primera prioridad para abordar el dolor abdominal, ya que la hipovolemia ocasionada por la fuga vascular y la hemoconcentración pueden provocar dolor isquémico y acidosis láctica resultante.¹⁰

Los opioides son seguros y eficaces para proporcionar control del dolor en pacientes con pancreatitis aguda. Un control adecuado del dolor requiere el uso de opiáceos intravenosos, generalmente en forma de una bomba de analgesia controlada por el paciente. Hidromorfona o fentanilo (intravenoso) se pueden utilizar para aliviar el dolor en la pancreatitis aguda.¹³ El fentanilo se utiliza cada vez más debido a su mejor perfil de seguridad, especialmente en insuficiencia renal. Al igual que con otros opiáceos, el fentanilo puede deprimir la función respiratoria. Se puede administrar tanto en bolo como en perfusión constante. La dosis típica para el régimen de bolo oscila entre 20 y 50 microgramos con un período de bloqueo de 10 minutos.^{5,63}

Monitorización: Los pacientes con pancreatitis aguda deben ser monitorizados estrechamente en las primeras 24 a 48 horas. Los pacientes con insuficiencia orgánica necesitarán un monitoreo continuo para detectar otras complicaciones que puedan surgir.⁶⁷ Se deben controlar los signos vitales, incluida la saturación de oxígeno, que debe ser idealmente mayor o igual a 95 %.⁶⁵ La hipoxia puede deberse a consolidación, atelectasia, derrames pleurales, apertura de derivaciones intrapulmonares o SDRA.⁶²

Los niveles séricos de glucosa deben monitorizarse cada hora en pacientes

con pancreatitis grave. Cuando la glucemia es superior a 180-200 mg/Dl, debe tratarse, ya que aumenta el riesgo de infecciones pancreáticas secundarias.⁴⁹ La hiperglucemia puede ser el resultado de la terapia nutricional parenteral, la disminución de la liberación de insulina, el aumento de la gluconeogénesis y la utilización de glucosa.⁶³

Nutrición: Los pacientes con pancreatitis leve a menudo se pueden controlar solo con hidratación intravenosa, ya que la recuperación se produce rápidamente, lo que permite a los pacientes reanudar una dieta oral en una semana.⁴ A menudo se requiere apoyo nutricional en pacientes con pancreatitis moderadamente grave si es poco probable que reanuden la ingesta oral dentro de cinco a siete días, y se prefiere la alimentación por sonda nasoyeyunal.³

Oral: El tiempo para reiniciar la alimentación oral depende de la gravedad de la pancreatitis.⁶⁹ Si el dolor disminuye, los marcadores inflamatorios mejoran, hay ausencia de íleo, náuseas y vómitos, la alimentación oral se puede iniciar dentro de las primeras 24 horas.²³ Por lo general, comienzan con una dieta blanda disminuida en grasa y en poca cantidad.⁶³ En algunos pacientes con pancreatitis moderadamente severa a grave, la alimentación oral puede no ser tolerada debido a dolor postprandial, náuseas o vómitos relacionados con la inflamación gastroduodenal y/o compresión extrínseca de las colecciones de fluidos que conducen a la obstrucción de la salida gástrica.⁶⁷ Estos pacientes requieren nutrición enteral si no pueden tolerar la dieta oral para el quinto día de iniciado el cuadro.^{63,67}

Enteral: Se recomienda la alimentación enteral en lugar de la nutrición parenteral en pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave y grave que no pueden tolerar la alimentación oral.⁵⁸ En pacientes con pancreatitis grave o necrotizante pronosticada, se puede utilizar alimentación por sonda enteral, ya sea de vía nasogástrica o nasoenteral.⁶⁷ Está indicada la alimentación vía enteral en casos de transferencia a una unidad de cuidados intensivos, insuficiencia orgánica, o SRIS que persiste por más de 48 hrs.⁶⁷ La alimentación enteral requiere la colocación radiológica o endoscópica de un tubo de alimentación yeyunal más allá del ligamento de Treitz.³ Datos que indican que la fórmula implementada no es tolerada son: aumento del dolor abdominal, vómitos, hinchazón y diarrea.¹⁰

La presencia de colecciones de líquidos o enzimas pancreáticas elevadas no es necesariamente una contraindicación para la alimentación enteral. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes existe una correlación clara de dolor, recurrencia de pancreatitis o empeoramiento de las colecciones de líquidos con la alimentación. Estos pacientes a menudo han interrumpido el drenaje de los conductos pancreáticos con las colecciones de líquidos. El drenaje de las colecciones de líquidos puede permitir la reanudación de la ingesta oral.^{3,65}

Parenteral: La nutrición parenteral debe iniciarse únicamente en pacientes que no toleren la alimentación enteral o si la tasa objetivo de alimentación enteral no se alcanza en un plazo de 48 a 72 horas, ya que el uso de la nutrición parenteral como complemento de la alimentación enteral puede ser perjudicial.¹⁶

Antibióticos: Hasta 20 % de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una infección extrapancreática (por ejemplo, infecciones del torrente sanguíneo, neumonía e infecciones del tracto urinario). Las infecciones extrapancreáticas se asocian con un aumento de la mortalidad.⁶¹ Cuando se sospecha una infección, se deben iniciar los antibióticos mientras se determina la fuente de la misma. Sin embargo, si los cultivos son negativos y no se identifica ninguna fuente de infección, se deben interrumpir los antibióticos.⁶³ No se recomiendan antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda, sin importar del tipo o gravedad de la enfermedad.⁵⁴ El tratamiento antibiótico adecuado permite, en ocasiones, retrasar la cirugía o eventualmente hacerla innecesaria.⁶⁰ Los antifúngicos se utilizan según sea el caso.¹³

Cirugía

La pancreatitis aguda grave se ha dividido en dos fases: en la primera existe una respuesta inflamatoria sistémica y los objetivos de tratamiento son terapia de sostén y tratar las complicaciones; en la segunda fase se presenta necrosis e infección en 40 a 70 % de los pacientes y la cirugía podría estar indicada.⁵⁰ La indicación más común para la intervención quirúrgica en la pancreatitis aguda es el tratamiento de complicaciones, sobre todo de la necrosis con paredes infectadas.¹³ Se ha establecido el enfoque de intensificación con drenaje endoscópico o percutáneo, seguido de retraso para la evolución del proceso inflamatorio de la pared y desbridamiento por métodos quirúrgicos endoscópicos o mínimamente invasivos.⁶⁷

La cirugía abierta solo se indica cuando lo anterior falla. Otras indicaciones para la cirugía en la pancreatitis aguda son: síndrome compartimental abdominal, fístulas, complicaciones vasculares y pseudoquistes.¹⁵ Se ha recomendado ampliamente que en necrosis estéril la cirugía se difiera por lo menos cuatro semanas.⁶ La mortalidad en pacientes intervenidos quirúrgicamente va de 20 a 80 %.⁷⁰ Diversas guías han recomendado que los pacientes con pancreatitis aguda grave deben ser referidos a un tercer nivel de atención donde se puede alcanzar una mortalidad menor a 30 %.⁴⁹ Las técnicas empleadas son: necrosectomía con posterior cierre y lavado continuo, necrosectomía y relaparotomía planeada, necrosectomía y manejo de abdomen abierto y drenaje percutáneo por radiología intervencionista.⁴⁹

El absceso pancreático suele aparecer tardíamente en el curso de la pancreatitis aguda. Debe tratarse en cuanto se detecta. La técnica de elección es el drenaje percutáneo o endoscópico dirigido, aunque en ocasiones debe completarse con cirugía.⁶³ Se debe indicar drenaje en casos de pancreatitis aguda con complicaciones, así como ante pseudoquiste pancreático cuyo diámetro se está incrementando.⁸ En pancreatitis biliar con acúmulos líquidos agudos, se recomienda esperar su resolución, y en caso en la formación de un pseudoquiste, esperar seis semanas para realizar colecistectomía y drenaje del pseudoquiste en un solo tiempo.⁶⁰ En caso de cirugía de urgencia en que se encuentra una pancreatitis hemorrágica, es aconsejable realizar sólo exploración quirúrgica, colocar catéter para lavado retroperitoneal postoperatorio y sonda de yeyunostomía para nutrición enteral postoperatoria.⁷¹

La esfinterotomía por CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) está indicada en toda pancreatitis aguda biliar cuando haya obstrucción manifiesta de colédoco o signos de colangitis aguda.⁷² Debe realizarse CPRE terapéutica de forma urgente en pacientes con pancreatitis aguda debido a litiasis biliar que satisface los criterios de pancreatitis aguda severa. Es ideal llevar a cabo este procedimiento dentro de las 72 horas posteriores a la presentación de dolor.⁷³

Conclusión

Podemos concluir que la pancreatitis aguda es una enfermedad prevalente, y que el aumento en su incidencia se debe a los hábitos de nuestra población. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la pancreatitis aguda son diversos, al igual que las repercusiones sistémicas y locales que estos conllevan. El diagnóstico es principalmente clínico, aunque debe ser corroborado y medurado mediante los diversos estudios paraclínicos mencionados. Esto resalta la importancia de una correcta exploración física y un alto grado de sospecha.

El tratamiento siempre debe ser individualizado para cada paciente y enfocado a la gravedad del cuadro, la cual debe ser determinada de acuerdo a los criterios ya establecidos por los diversos organismos internacionales. Particularmente preferimos los criterios propuestos por la International Association of Pancreatology, la American Pancreatic Association y el American College

of gastroenterology. Diversos estudios han abierto un mundo de posibilidades para mejorar la respuesta de los tratamientos para la pancreatitis aguda, además de aumentar la sensibilidad y rapidez de las pruebas diagnósticas.

La tomografía computarizada de perfusión permite el diagnóstico temprano de la necrosis pancreática.⁶² La lipocalina asociada con la gelatinasa de los neutrófilos predice el desarrollo de mortalidad, insuficiencia renal aguda y PA grave.¹³ La pentoxifilina podría ser un fármaco prometedor en la PA, pues ha demostrado disminuir la estancia hospitalaria y reducir el índice de ingresos a unidades de cuidado intensivo.⁶⁰ La asociación de octreótido y celecoxib juntos parecen disminuir la frecuencia de fallo orgánico.⁷⁴

Referencias

- Santhi Swaroop Vege M. Pathogenesis of acute pancreatitis . UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 23]; Disponible en: http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis?search=pancreatitisaguda&source=search_result&selectedTitle=6-150&usage_type=default&display_rank=6
- Mandalia A, Wamsteker E-J, Di-Magno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. F1000Research. 2018; 7.
- Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. Vol. 59, Canadian Journal of Surgery. Canadian Medical Association. 2016: 128–40.
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. The Lancet; 2015: 85–96.
- Stefanutti C, Labbadia G, Morozzi C. Severe hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis. Ther Apher Dial Off peer-reviewed J Int Soc Apher Japanese Soc Apher Japanese Soc Dial Ther. 2013 Apr;17 (2):130–7.
- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. N Engl J Med. 2016 Nov; 375 (20): 1972–81.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology. 2013 Jun;144 (6): 1252–61.
- Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Gastroenterology. 2007 May;132 (5): 2022–44.
- Santhi Swaroop Vege M. Etiology of acute pancreatitis - UpToDate. UpToDate. 2020; Disponible en: http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/etiology-of-acute-pancreatitis?search=pancreatitis aguda&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3
- Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Harrison: Principios de Medicina Interna. 20th ed. México: Mc Graw-Hill Education; 2018.
- José de Jesús Villalobos Pérez, Miguel Ángel Valdovinos Díaz, Marco Antonio Olivera Martínez, Gonzalo M. Torres Villalobos. Gastroenterología. 7ª ed. México: Méndez Editores; 2020.
- de-Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2015 Sep; 38 Suppl 1: 100–5.
- Santhi Swaroop Vege M. Management of acute pancreatitis. UpToDate. 2020 Disponible en: http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/management-of-acute-pancreatitis?search=pancreatitis aguda&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
- Santhi Swaroop Vege M. Predicting the severity of acute pancreatitis. UpToDate. 2019 Disponible en: http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis?search=pancreatitis aguda&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4
- Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2017 Apr; 16 (2):155–9.
- Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. J Emerg Med. 2018 Dec; 55 (6): 769–79.
- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;16 (3): 175–84.
- Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de la Pancreatitis Aguda. México; 2009. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx
- Ames TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Sep; 34 (5): 330–5.
- Iván Lizarazo Rodríguez J. Fisiopatología de la pancreatitis aguda Pathogenesis of acute pancreatitis. 2008.

21. Marchbank T, Freeman TC, Playford RJ. Human pancreatic secretory trypsin inhibitor. Distribution, actions and possible role in mucosal integrity and repair. *Digestion*. 1998; 59 (3): 167–74.
22. Liddle RA. Susceptibility to pancreatitis related to PSTI/SPINK1 expression. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004 Dec; 33 (4): 807–16.
23. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016; 9: 197–207.
24. Muller N, Sarantis I, Rouanet M, de Mestier L, Halloran C, Greenhalf W, et al. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis. *EBioMedicine*. 2019 Oct; 48: 581–91.
25. Lerch MM, Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013 Jun; 144 (6): 1180–93.
26. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The Role of Genetics in Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018 Oct; 28 (4): 587–603.
27. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2012 Sep; 11 (5): 355–62.
28. Tiscornia OM, Celener D, Percec CJ, De Lehmann ES, Cresta M, Dreiling DA. Physiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased “pancreon” ecbolic response to CCK-PZ. *Mt Sinai J Med*. 1983; 50 (5): 369–87.
29. Apte M V, Wilson JS, McCaughan GW, Korsten MA, Haber PS, Norton ID, et al. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J Lab Clin Med*. 1995 May; 125 (5): 634–40.
30. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993 Mar; 104 (3): 853–61.
31. Ma Y-B, Hu J, Duan Y-F. Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: A case report. Vol. 7, *World journal of clinical cases*. 2019: 2367–73.
32. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Hypocalcemia in acute pancreatitis revisited. *Indian J Crit care Med peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2016 Mar; 20 (3): 173–7.
33. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion*. 1997; 58 Suppl 1: 46–9.
34. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedele B, Roth W, Ruthenbuerger M, Reinheckel T, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest*. 2000 Sep; 106 (6): 773–81.
35. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug; 16 (8): 479–96.
36. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Jun; 30 (4): 343–56.
37. Sinha VK, Sharma OP, Kumar MS. Insight into the intermolecular recognition mechanism involved in complement component 4 activation through serine protease-trypsin. *J Biomol Struct Dyn*. 2018 Feb; 36 (3): 575–89.
38. STORMORKEN H. The effect of trypsin on blood coagulation and the mechanism of its action. *J Lab Clin Med*. 1956 Oct; 48 (4): 519–28.
39. Al. JWB et. *Bioquímica Médica*. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
40. Toyama MT, Lewis MPN, Kusske AM, Reber PU, Ashley SW, Reber HA. Ischaemia—Reperfusion Mechanisms in Acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 1996 Jan 1; 31 (sup219): 20–3. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00365529609104994>
41. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
42. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2017 Nov; 153 (5): 1212–26.
43. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas*. 2007 Jan; 34 (1): 1–14.
44. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*. 2019 May; 156 (7): 1941–50.
45. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999 Aug; 45 (2): 311–6.
46. Álvarez AH. *Semiología médica. Fisiopatología, Semiotecnia y Propeútica. Enseñanza - aprendizaje centrada en la persona*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.
47. Santhi Swaroop Vege M. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. UpToDate. 2019; Disponible en: http://www.uptodate.com.conricyt.remotexs.co/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis?search=pancreatitis%20aguda&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
48. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2015 Jul; 47 (7): 532–43.
49. Servín-Torres E, Arturo Velázquez-García J, Delgadillo-Teyer G, Galindo-Mendoza L, Bevia-Pérez F, Rivera-Bennet F, et al. Pancreatitis aguda grave, manejo quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Vol. 77, *Cir Ciruj*. 2009.
50. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What’s the Score? *J Emerg Med*. 2015 Jun; 48 (6): 762–70.

51. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep; 108 (9): 1400–15; 1416.
52. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*. 2017 Dec;50(18):1275–80.
53. Hammer DG, McPhee JS. Fisiopatología de la enfermedad. 8a ed. Mexico City: Mc Graw-Hill; 2019. 815 p.
54. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar; 154 (4): 1096–101.
55. van Geenen EJM, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep; 7 (9): 495–502.
56. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley F V. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2016; 36 (3): 675–87.
57. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123 (3): 118–24.
58. Garg R, Rustagi T. Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 4721357.
59. Van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017 Nov; 66 (11): 2024–32.
60. Van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018 Jan; 391 (10115): 51–8.
61. Zarem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct; 20 (38): 13879–92.
62. DiMaio CJ. Management of complications of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep; 34 (5): 336–42.
63. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. Vol. 14, *World Journal of Emergency Surgery*. BioMed Central Ltd.; 2019.
64. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 Sep;31 (5): 395–9.
65. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2017 Jun; 49 (6): 585–94.
66. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019 Dec; 367:l6227.
67. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Jun; 22 (6): 405–32.
68. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019: 479–96. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0158-2>
69. Navadgi S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Surgery for Acute Pancreatitis.
70. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: A historical perspective. Vol. 38, *Pancreas*. 2009: 355–66.
71. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Mar;45 (1): 1–8.
72. Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin*. 2016 Apr; 32 (2): 279–90.
73. El Boukili I, Boschetti G, Belkhodja H, Kepenekian V, Rousset P, Passot G. Update: Role of surgery in acute necrotizing pancreatitis. *J Visc Surg*. 2017 Dec; 154 (6): 413–20.
74. De-Madaria E. Últimos avances en pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36 (SUPPL.2): 98–102.