

Pancreatitis Aguda: Evidencia Actual

Acute Pancreatitis: Current Evidence

Donaldo Bustamante Durón^{1*},
Ana García Laínez²,
Wendy Umanzor García³,
Loany Leiva Rubio²,
Alejandra Barrientos Rosales³
and Lidia Diek Romero³

Resumen

La pancreatitis aguda es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes que requieren hospitalización. Las 3 causas principales en orden de importancia son los cálculos biliares, consumo prolongado de alcohol e hipertrigliceridemia. Los síntomas, hallazgos clínicos y criterios diagnósticos están bien establecidos. Existen muchos Sistemas de Puntuación que combinan criterios clínicos, laboratoriales y de imágenes para establecer predicción de severidad y pronóstico desde el ingreso y durante la estadía hospitalaria/UCI, detectar complicaciones locales y sistémicas, y dirigir pautas de manejo según evidencia o criterios de expertos enfocadas en combatir sus consecuencias inflamatorias, algunas de ellas hasta hace poco controversiales y que han impactado en el acortamiento de la estadía hospitalaria y la mejoría de la supervivencia. La presente revisión sistemática integra aportes recientes en la etiología, epidemiología, diagnóstico, complicaciones, pronóstico y cambios en el tratamiento, el más novedoso los inhibidores de la heparanasa que podrían ser beneficiosos.

Palabras Claves: Pancreatitis; Clasificación; Complicaciones; Tratamiento; Pronóstico

- 1 Especialista en Medicina Interna-UNAH, Honduras
- 2 Doctora en Medicina y Cirugía-UNAH, Honduras
- 3 Doctora en Medicina y Cirugía-UNICAH, Honduras

*Correspondencia:

Donaldo Bustamante Durón

✉ dabdu05@yahoo.com

Abstract

Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal disorders requiring hospitalization. The 3 main causes in order of importance gallstones, prolonged consumption of alcohol and hypertriglyceridemia. Symptoms, clinical findings, and diagnostic criteria are well established. There are many Scoring Systems that combine clinical, laboratory and imaging criteria to establish prediction of severity and prognosis from admission and during hospital stay/ICU, detect local and systemic complications, and to guide management guidelines according to evidence or criteria of experts focused on combating their inflammatory consequences, some of them until recently controversial and that have impacted on the shortening of the hospital stay and the improvement of the survival. This systematic review integrates recent contributions in the etiology, epidemiology, diagnosis, complications, prognosis and changes in management, the newer heparanase inhibitors that could be beneficial.

Keywords: Pancreatitis; Classification; Complications; Therapy; Prognosis

Fecha de recepción: July 27, 2017, **Fecha de aceptación:** Mar 08, 2018, **Fecha de publicación:** Mar 12, 2018

Listado de Abreviaturas

FNT- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa; IL: Interleucinas; PA:

Pancreatitis Aguda; CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica; PC: Pancreatitis Crónica; DM2: Diabetes Tipo 2; FO: Falla Orgánica; PAN: Pancreatitis Aguda Necrotizante; USG:

Ultrasonido; TCC: Tomografía Computarizada Contrastada; RM: Resonancia Magnética; PCR: Proteína C Reactiva; ACG: American College of Gastroenterology; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; SCA: Síndrome Compartimental Abdominal; PIA: Presión Intraabdominal; PET-TC: Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; BISAP: Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis; HAPS: Harmless Acute Pancreatitis Score; POP: Pancreatitis Outcome Prediction; EPIC: Extrapancreatic inflammation on Computed Tomography; UCI: Unidad de cuidados Intensivos; BUN: Blood Urea Nitrogen; AGA: American Gastroenterological Association; GRE: Glóbulos Rojos Empacados; NPT: Nutrición Parenteral Total; NE: Nutrición Enteral; NVO: Nada vía Oral; CHDF: Hemodiafiltración Continua; CVVH: Hemofiltración Venovenosa Continua; PMMA: Polimetilmetacrilato

Introducción

La PA resulta de la activación prematura de las enzimas digestivas liberadas por el páncreas exocrino, principalmente tripsinógeno a tripsina, dentro de las células acinares provocando su autodigestión y la estimulación potente de macrófagos que inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, FNT- α e IL, eventos claves en la patogénesis de la PA [1-4], descrita por primera vez en 1652 por el médico holandés Nicolaes Tulp [5]. La mayoría de casos son leves (80%), el restante son casos graves con mortalidad hasta del 50%, siendo clave conocer etiología, patologías de base, gravedad, pronóstico y complicaciones desde su ingreso para proporcionar un manejo adecuado y oportuno, ya que desconocerlo puede ser catastrófico.

En la recopilación y revisión de bibliografía actualizada vemos como por décadas ha existido alta controversia en dos aspectos fundamentales y críticos con respecto a este tema; en primer lugar la aplicación práctica de los criterios universales estandarizados de severidad y pronóstico; en segundo lugar el manejo de la reanimación con fluidos y el rol de la nutrición precoz, pero con la acumulación de casuística y opinión de expertos a través de consensos y guías clínicas se ha ido aclarando el panorama logrando avances novedosos que han impactado positivamente en la reducción de la estadía hospitalaria y morbimortalidad. Esto lo reflejamos en el transcurso de nuestra redacción.

Etiología

Los cálculos biliares ocupan la primera causa (40%), más prevalente en mujeres [6]; al migrar pueden obstruir el conducto pancreático, mecanismo compartido con la CPRE (5-10%), páncreas divisum y disfunción del esfínter de Oddi [7].

El consumo prolongado de alcohol (4-6 bebidas/día >5 años) es la segunda causa (30%), al disminuir el umbral de activación de la tripsina causando necrosis celular [8]. Más frecuente en hombres probablemente por las diferencias en la ingesta o genética. El tipo de alcohol ingerido y su consumo excesivo en ausencia de consumo a largo plazo no representa riesgo. Los mecanismos causantes de PA o PC incluyen toxicidad directa y mecanismos inmunológicos [7,9].

La hipertrigliceridemia es la tercera causa (2-5%) en ausencia de otros factores etiológicos, con un riesgo de 1,5% y cuando sus niveles son >1000 mg/dL asciende a 20,2%. Las dislipemias más asociadas son la tipo I, IV y V (Clasificación de Frederickson) [10].

El tabaquismo está asociado al 50% de los casos de PA. Los fumadores activos tienen 20% más riesgo de padecer enfermedad pancreática al compararlos con los exfumadores. Debido a los efectos nocivos y cancerígenos por su consumo y su alta prevalencia mundial se considera el factor de riesgo modificable más importante [11].

Los fármacos causan menos del 5% de los casos de PA, la mayoría leves. Entre ellos: azatioprina, didanosina, estrógenos, furosemida, pentamidina, sulfonamidas, tetraciclina, ácido valproico, 6-mercaptopurina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y mesalamina [1].

Las mutaciones y polimorfismos de algunos genes están asociados con PA y PC, incluyendo las que codifican tripsinógeno catiónico, serina proteasa inhibidor de Kazal tipo 1, regulador de la conductancia transmembrana en fibrosis quística, quimiotripsina C, receptor sensible al calcio y claudin-2; sirven como cofactores interactuando con otras causas, por ejemplo la mutación claudin-2 en sinergismo con el alcohol [7].

La PA idiopática aumenta con la edad, existiendo factores potenciales como polimorfismos genéticos, tabaquismo y otras toxinas ambientales, y efectos de comorbilidades asociadas, por ejemplo obesidad y DM2 [7].

Las causas autoinmunes ocupan menos del 1%. Existen dos tipos, la tipo 1 que afecta páncreas, riñones y glándulas salivales, hay ictericia obstructiva con leve elevación de Inmunoglobulina G4; la tipo 2 solo afecta páncreas, se presenta en pacientes jóvenes y no eleva Inmunoglobulina G4; ambas responden a glucocorticoides [7].

Los traumas abdominales penetrantes particularmente los de columna vertebral desarrollan PA en 1% de los casos, al igual que las causas infecciosas (citomegalovirus, virus de la parotiditis, Epstein Barr virus) y parásitos como áscaris y taenia. En 5-10% de las complicaciones de bypass cardiopulmonar pueden provocar PA isquémica grave [7].

La obesidad es un factor de riesgo bien establecido para PA y es más severa en obesidad central; la DM2 aumenta 2-3 veces el riesgo de padecerla. La cirrosis duplica su mortalidad [12-14].

La PA está relacionada con el tiempo y duración del estrés que puede ser beneficioso o perjudicial para el páncreas exocrino. El estrés agudo a corto plazo puede ser útil para procedimientos de alto riesgo, por ejemplo CPRE; mientras que el estrés crónico puede resultar dañino [15].

Epidemiología

La PA es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes que requieren hospitalización. Su incidencia anual es de 13-45/100000 personas [16]. La mayoría son leves y autolimitadas, 30% son moderadamente graves y 10% son graves. La FO es la principal determinante de gravedad y causa de muerte temprana.

La mortalidad global es de 3-6% y aumenta a 30% en PA grave, siendo las infecciones secundarias, incluyendo la PAN infectada y sepsis, las responsables de más muertes en los últimos años [2,17].

Diagnóstico

Se realiza con 2 o más de los siguientes criterios: dolor abdominal superior característico, niveles elevados de lipasa y amilasa sérica al menos 3 veces el valor normal y/o hallazgos en imágenes de abdomen: USG, TCC o RM [18-22].

Historia clínica y examen físico

El dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo, región periumbilical y/o epigastrio por lo común aparece súbitamente y puede generalizarse e irradiarse a tórax y espalda media. Inicia después de ingesta de comida grasosa o alcohol. Se asocia a náuseas y vómitos, sensación de llenura, distensión abdominal, hipo, indigestión y oliguria [1].

Los hallazgos físicos son variables y puede incluir fiebre, hipotensión, taquicardia, taquipnea, ictericia, diaforesis y alteración del estado de conciencia. Puede encontrarse hipersensibilidad y resistencia abdominal a la palpación e incluso signos de irritación peritoneal. El signo de Cullen (equimosis y edema del tejido subcutáneo) y el signo de Grey Turner (equimosis en el flanco) se asocian a PA grave y denotan mal pronóstico [1].

Es importante detallar antecedentes personales de PA previa, cálculos biliares, ingesta de alcohol y fármacos, hiperlipidemia, trauma o procedimientos invasivos abdominales recientes y antecedentes familiares de enfermedad pancreática [16,20].

Exámenes de laboratorio

Deben ser específicos para realizar una valoración completa y sistemática del paciente. Incluyen: hematología completa, panel metabólico (triglicéridos, función renal y hepática), niveles de lipasa y amilasa, lactato deshidrogenasa, calcio, magnesio, fósforo (si hay antecedente de abuso de alcohol) y uroanálisis. De acuerdo al escenario clínico: PCR, gases arteriales y niveles de IL-6 o IL-8 [1].

Los niveles de lipasa son más sensibles y específicos que los de amilasa. Puede existir hiperamilasemia en insuficiencia renal, parotiditis, isquemia y obstrucción intestinal, macroamilasemia y por uso de múltiples medicamentos. La lipasa puede elevarse espontáneamente en peritonitis bacteriana, isquemia intestinal y esofagitis [1,18].

Exámenes de imágenes

Las guías de la ACG recomiendan que a todo paciente con sospecha de PA se le realice USG abdominal, el cual es útil para diagnóstico de PA biliar, pero limitado en presencia de gas intestinal superpuesto y coledocolitiasis, y no es útil para evaluar pronóstico [1].

La TCC es el método diagnóstico estándar para la evaluación radiológica de la predicción y pronóstico de severidad de PA, y es de elección para el diagnóstico diferencial en pacientes con

dolor abdominal severo que la simulen o con síntomas atípicos y elevaciones leves de las enzimas pancreáticas séricas, y en caso de fracaso terapéutico conservador o en el marco de deterioro clínico. El tiempo óptimo para realizarla es de 72-96 horas después del inicio de los síntomas [1,7,16].

La RM es útil en casos de hipersensibilidad al medio de contraste y muestra ventaja sobre la TCC para evaluar el conducto pancreático principal y presencia de colecciones [1].

La CPRE se utiliza en casos de coledocolitiasis y es similar a la colangiopancreatografía por RM, método no invasivo que no requiere gadolinio [1].

Tipos y Fases

Existen 2 tipos

PA intersticial edematosa: Ocurre en 80-90% de los casos. Consiste en la inflamación aguda del parénquima pancreático y/o peripancreático sin tejido necrótico identificable por TCC. Resuelve durante la primera semana.

PA necrotizante: Inflamación asociada a necrosis pancreática y/o peripancreática detectable por TCC. Es la forma más agresiva [19,21,22].

Se distinguen 2 fases, que pueden sobreponerse y son

Fase temprana que remite en 1 semana y puede extenderse hasta por 2 semanas, caracterizada por el SRIS y/o FO.

Fase tardía que dura semanas o meses y se caracteriza por signos sistémicos de inflamación, complicaciones locales y sistémicas, y/o FO persistente [5,21,22].

Grados de Severidad

Es importante definirla y estratificarla para: a) Identificar pacientes potencialmente graves que requieren tratamiento agresivo al ingreso, b) Identificar pacientes que ameriten referirse para atención especializada y c) Estratificar dichos pacientes en subgrupos ante la presencia de FO persistente y complicaciones locales o sistémicas.

La Clasificación de Atlanta los define así:

PA Leve: Ausencia de FO y complicaciones locales o sistémicas. Resuelve durante la semana 1, por lo general no requieren exámenes de imágenes y la mortalidad es muy rara.

PA Moderadamente Grave: Presencia de FO transitoria o complicaciones locales o sistémicas. Puede resolver en las primeras 48 horas (FO transitoria o colección líquida aguda) sin intervención o requerir atención especializada prolongada (PAN estéril sin FO), resolviendo en la semana 2 o 3, con morbimortalidad <8%.

PA Grave: Presencia de FO persistente (única o múltiple) y una o más complicaciones locales o sistémicas. Ocurre en fase temprana (mortalidad de 36-50%) o tardía [13,20-23].

Predicción de Severidad y Pronóstico

La identificación de severidad al ingreso es trascendental para: a) Determinar si el paciente ingresa a cuidados intermedios o intensivos, b) Decidir el inicio de terapia efectiva y oportuna, y c) Evaluar el riesgo de morbimortalidad [7,24]. Se establece al ingreso y a las 48 horas combinando los siguientes parámetros [24]:

Parámetros clínicos: Edad \geq 60 años, enfermedad preexistente (puntaje \geq 2 en el índice de comorbilidad de Charlson), obesidad (IMC $>$ 30) e ingesta prolongada de alcohol, aumentan el riesgo de complicaciones o muerte [7].

Estudios de Laboratorio: La hemoconcentración y azoemia, o alteración de los marcadores de inflamación (PCR $>$ 150 mg/L y de IL-6, IL-8, IL-10) miden la disminución del volumen intravascular por pérdidas en el tercer espacio. Si el BUN, creatinina y hematocrito elevados no se restablecen a rango normal después de una resucitación agresiva con fluidos son predictores de PA grave. Valores de amilasa y lipasa no son predictores de severidad [7]. Los biomarcadores séricos como el péptido de activación de tripsina urinaria y amiloide sérico A han sido estudiados como predictores de severidad temprana [8].

SRIS

Se define con más de 2 de los siguientes valores: temperatura $<$ 36°C o $>$ 38°C, frecuencia cardíaca $>$ 90/min, frecuencia respiratoria $>$ 20/min y glóbulos blancos $<$ 4000 o $>$ 12000/mm³. Predice severidad de PA al ingreso y a las 48 horas. Para mortalidad tiene sensibilidad de 77-89% y especificidad de 79-86% [7,16]. SRIS persistente asociada a FO múltiple tiene mortalidad de 25% comparado con SRIS transitoria que es de 8%; ingresar con SRIS tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 31% [16].

Sistemas de puntuación

- Crterios de Ranson: Con sensibilidad de 80% en las primeras 48 horas. Valora 11 factores (5 al ingreso y 6 a las 48 horas), un valor \geq 3 puntos se considera PA grave [1,8].
- APACHE II y APACHE-O: APACHE II tiene sensibilidad de 95% al utilizarse diariamente en pacientes en cuidados intensivos y valora 12 criterios. Un puntaje \geq 8 es considerado como riesgo de muerte y es mayor a medida que aumenta el score [1]. El APACHE-O se utiliza cuando se agrega el factor obesidad al puntaje [25].
- Crterios de Glasgow modificada (Imrie): Tiene sensibilidad de 80% al utilizarse en las primeras 48 horas. Un valor \geq 3 predice PA grave [8,26].
- BALI score: Evalúa 4 variables: BUN \geq 25 mg/dL, edad \geq 65 años, DHL \geq 300 U/L, IL-6 \geq 300 pg/mL, al ingreso y a las 48 horas. Tres variables positivas se asocian con mortalidad \geq 25% y cuatro variables positivas con \geq 50% [1].
- PANC 3 Score: Muy útil por su eficacia, facilidad y rapidez de resultados al evaluar 3 variables: Hematocrito $>$ 44 g/dL, IMC $>$ 30 kg/m² y efusión pleural por rayos x (esta última es la variable más útil para predecir PA grave) [27].

Tres sistemas de puntuación recientes han sido propuestos y cada uno de ellos predice la severidad en las primeras 24 horas [28].

- BISAP: Evalúa 5 criterios: BUN $>$ 25 mg/dL, edad $>$ 60 años, deterioro mental, SRIS y efusión pleural. Un valor $>$ 2 eleva 10 veces el riesgo de mortalidad.
- HAPS: Identifica pacientes que no requieren cuidados intensivos y que probablemente no desarrollarán PA grave en 24 horas [28].
- POP: Tiene mayor sensibilidad que el APACHE II y Glasgow. Evalúa 6 variables: edad, presión arterial media, pH arterial, urea, calcio, PaO₂/FIO₂. La puntuación va de 0-40, una mayor puntuación equivale a mayor mortalidad [26,29].

Existen otros sistemas de puntuación como ser:

- Determinant-Based System: Se basa en la identificación de cambios radiológicos de las colecciones, PAN estéril o infectada y signos de FO [8,30].
- Índice de severidad por TCC: Suma el grado Balthazar más el grado de necrosis [26]. Evalúa presencia de inflamación peripancreática, flemón y necrosis. Un total \geq 5 es asociado a estadía hospitalaria prolongada y aumento de la morbimortalidad 15 veces más que los pacientes con score $<$ 5. Supera la predicción de severidad de Ranson y APACHE II, tiene sensibilidad de 87% y especificidad de 83% [1].
- Clasificación de Atlanta: Se basa en un sistema de puntuación multifactorial y factores predictivos de severidad. En las primeras 24 horas incluye sospecha clínica, aumento del IMC, efusión pleural y valor aumentado de APACHE II. Después de las 24 horas incluye FO persistente y/o Glasgow Imrie $>$ 3 y score de severidad mayor si PCR $>$ 150 mg/L o aumento de los biomarcadores IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, procalcitonina y beta-receptor antagonista [8].
- EPIC: Evalúa presencia de ascitis, efusión pleural y edema retroperitoneal. Predice ocurrencia de FO temprana con precisión similar o mayor a SRIS, Bisap y Balthazar, y duración de la estadía hospitalaria. No es útil para diferenciar la gravedad de la FO y el número de órganos fallidos [31].

No hay predictor fidedigno ni consenso en la preferencia de utilizar uno u otro de los sistemas para la FO persistente, a pesar de la evidencia no hay estudios con relación directa entre marcadores de pronóstico y mortalidad [32].

En nuestro país no hay ensayos clínicos ni reportes formales en la literatura al respecto, pero en base a opiniones de expertos nacionales podemos decir que los criterios de Ranson aunque simples, fáciles de recordar y de amplia disponibilidad de pruebas para realizarlas en cualquier laboratorio, resultan inciertos, incómodos y confusos dado que varían según la etiología biliar o no biliar, y en lugar de evaluar 11 factores se convierten en 22. Todos los sistemas de puntuación tienen su utilidad pero con la

limitante que la mayoría se evalúan al ingreso y luego hasta las 48 horas, quedando un período a ciegas que es crítico en el manejo y detección de complicaciones. El APACHE II Score tiene la ventaja de poder calcularse al ingreso y en cualquier momento según la evolución y condiciones del paciente, siendo muy efectivo para la exactitud de la predicción de gravedad y pronóstico, y junto con el Índice de severidad por TCC resultan superior al sinnúmero de sistemas mencionados, ya que también valora extensión y necrosis.

Por lo tanto podríamos concluir que los Criterios de Ranson tienen su utilidad al abordar el paciente en la Sala de Emergencias o al ingreso, pero que definitivamente el APACHE II Score es la base para monitoreo constante clínico-laboratorial combinado

con el Índice de Severidad por TCC para brindar un exacto valor predictivo y pronóstico, detección de complicaciones, presencia de SRIS y FO.

Tratamiento

Es imprescindible realizar un diagnóstico preciso, triage apropiado, cuidados de soporte de alta calidad, monitoreo y tratamiento de las complicaciones, y prevención de recaídas (Figura 1) [7].

La PA leve puede tratarse ambulatoriamente con analgesia oral; sin embargo, la mayoría requiere hospitalización [1]. Las primeras 48-72 horas deben enfocarse en detectar empeoramiento

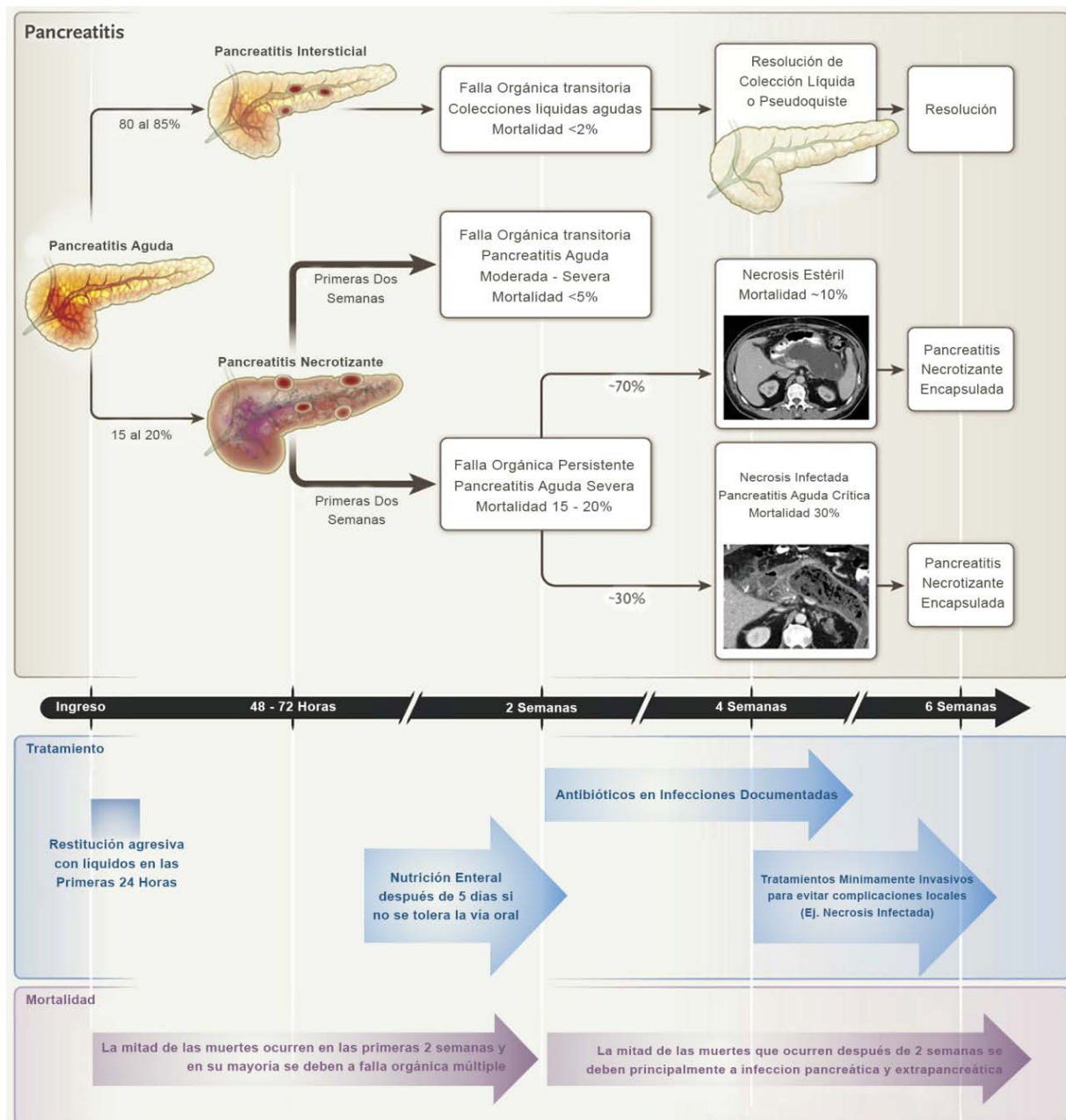


Figura 1 Evolución y tratamiento de PA. Traducido de: Acute pancreatitis, N Engl J Med 375; 20 NEJM. November 17, 2016.

monitoreando la presión arterial, saturación de oxígeno y gasto urinario cada 1-2 horas inicialmente. La presencia de hipotensión, taquicardia,

hipoxemia y oliguria >48 horas indica FO persistente, y si no responde con fluidoterapia IV adecuada requiere manejo en UCI y probablemente radiología intervencionista y abordaje endoscópico o quirúrgico [16,19]. El examen físico debe repetirse cada 4-8 horas, vigilando por alteración del estado mental y/o rigidez abdominal que indica líquido en el tercer espacio o SCA [1].

En las primeras 6-12 horas debe realizarse panel metabólico completo, hematológico, niveles séricos de calcio, magnesio, glucosa y BUN, según el estado del paciente. La hipocalcemia e hipomagnesemia deben corregirse vía intravenosa. La hiperglicemia debe manejarse con insulina. La hemoconcentración y los niveles de BUN elevados indican hidratación inadecuada o injuria renal, lo que obliga a incrementar el aporte de líquidos IV. La TCC abdominal debe repetirse si hay pobre respuesta a la terapia estándar para evaluar complicaciones o empeoramiento del cuadro [1].

Control del dolor

Los opioides son los analgésicos de elección. Tienen la ventaja de disminuir la necesidad de analgesia suplementaria comparados con otras opciones, aunque no existe diferencia en el riesgo de complicaciones o eventos adversos serios. Se mencionan: buprenorfina, petidine, pentazocina, fentanyl y morfina [33].

Reanimación con fluidos

Las pérdidas sustanciales en el tercer espacio y la depleción de volumen intravascular (hipovolemia) que llevan a hipoperfusión del lecho esplénico son predictores negativos para la PA (hemoconcentración y azoemia) [34]. Estudios retrospectivos sugieren que la administración agresiva de fluidos durante las primeras 24 horas reduce la morbilidad. La mayoría de las guías actuales proveen directrices para su administración temprana y vigorosa, que es más importante durante las primeras 12-24 horas y de poco valor después de este tiempo. Estudios de la Clínica Mayo demostraron con esta conducta la disminución en la incidencia de FO y del score de SRIS, y de estadía hospitalaria/UCI [7,34].

La AGA recomienda administrar solución cristaloide balanceada a 200-500 mL/hora o 5-10 mL/Kg de peso/hora (2500-4000 mL en las primeras 24 horas) para mantener una PAM efectiva (≥ 65 mmHg) y un gasto urinario de 0.5 mL/Kg de peso/hora, y así disminuir los niveles de BUN [28].

El Lactato de Ringer es superior a la solución salina normal pues reduce más los marcadores inflamatorios (PCR) y la incidencia de SRIS [19,34].

Un estudio experimental en ratas con PAN utilizando solución Ethyl Piruvato de Ringer (reemplazando el Lactato) mostró ser un potente antioxidante que disminuyó el edema y necrosis pancreática logrando reducción de FO terminal y mejoría en la supervivencia [34]. Los coloides (GRE) deben considerarse en caso de hematocrito <25% y albúmina humana ante hipoalbuminemia <2 g/dL [28].

La manera práctica de medir la adecuación de la fluidoterapia y del estado de hidratación es mediante monitoreo cardiopulmonar clínico, medición horaria del gasto urinario, monitoreo del hematocrito (de 35-44%) y corrección del BUN y creatinina, lo cual ha demostrado que limita la necrosis. Un hematocrito al ingreso ≥ 44 -47% asociado a disminución en las primeras 24 horas es considerado riesgo mayor para desarrollar necrosis [28].

El principal riesgo de la restitución de fluidos es la sobrecarga de volumen que incrementa el riesgo de SCA, sepsis, necesidad de intubación y muerte [1,7,16], por lo que debe adaptarse según el grado de depleción de volumen intravascular y la reserva cardiopulmonar disponible, teniendo consideraciones especiales en pacientes con falla renal y cardiopulmonar [7,28].

Nutrición

En la última década, el soporte nutricional se ha convertido en uno de los puntos clave en el tratamiento de la PA, principalmente de la PA grave. Hay indicación de nutrición especializada desde el ingreso, siendo de elección la NE sobre la NPT administrada de forma precoz. Se recomienda la utilización de dietas poliméricas, en las que estén presentes los tres nutrientes básicos proteínas, hidratos de carbono y grasas, acompañados de líquidos claros. La NPT es más cara, más riesgosa y menos efectiva que la NE en pacientes con PA y se reserva como segunda línea.

En PA leve sin FO o necrosis, puede iniciarse NE desde el ingreso con dieta blanda o sólida baja en grasas, en ausencia de dolor intenso, náuseas, vómitos e íleo, sin esperar normalización de los niveles de enzimas pancreáticas. Es segura y está asociada con estadía hospitalaria más corta en comparación con dieta de líquidos claros avanzando lentamente a dieta sólida [1,5,7,16,18,19,34,35].

En PA grave, intolerancia a la vía oral o cuando se agravan los signos clínicos de PA con la NE, está indicada la NPT; aun así se recomienda mantener una mínima perfusión de NE para preservar el efecto trófico de la mucosa intestinal. Puede iniciarse en los primeros 3-5 días cuando mejoran los síntomas y los marcadores inflamatorios, por sonda nasoyeyunal (Dobhoff) que es mejor que la nasogástrica pues disminuye la secreción pancreática, previene el riesgo de translocación bacteriana del intestino al páncreas e infecciones, disminuye la necesidad de intervenciones quirúrgicas y acorta estadía hospitalaria/UCI, independientemente del APACHE II score, sin cambios en la ocurrencia de complicaciones y mortalidad, comparada con la NPT. Un meta-análisis reciente demostró además reducción en la mortalidad y FO [1,7,16,18,19,34-37].

Antibióticos

La PA es una inflamación estéril, solo un tercio de los casos desarrollan PAN infectada con riesgo significativo de muerte >50%. El uso de antibióticos debe reservarse ante sospecha o confirmación de infecciones locales o extrapancreáticas como neumonías, infección del tracto urinario, colangitis, sepsis, flebitis en sitio de venopunción; o como recomiendan las guías clínicas de la AGA y ACG, restringiéndolos a pacientes con PAN con necrosis del páncreas >30% o necrosis pancreática

o extrapancreática infectada, que debe ser sospechada ante deterioro clínico o pobre mejoría del paciente después de 7-10 días de tratamiento hospitalario. También están indicados en sepsis por lo que debe policultivarse simultáneamente (sangre, orina, otros fluidos corporales y de tráquea), cambiar vías de acceso vascular y realizar métodos de imágenes para identificar etiología. Su administración debe realizarse según sensibilidad, y la duración depende de la respuesta clínica y negatividad de los cultivos [7,16,34].

El uso de antibióticos profilácticos no está indicado en PA leve, moderadamente grave, grave o necrosis esteril pues incrementan la prevalencia de infecciones micóticas y desarrollo de microorganismos multidrogo-resistentes [1,5,7,19]. Varios meta-análisis y revisiones en Cochrane concluyen que los carbapenémicos, especialmente imipenem/cilastatin, son la monoterapia empírica más efectiva para el tratamiento de la infección pancreática, también pueden ser efectivas las quinolonas, metronidazol y cefalosporinas a altas dosis, pues los patógenos más aislados son *E. coli*, *Bacteroides*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* y *S. aureus* [1,5,19].

Probióticos y prebióticos

El Grupo Dutch de estudio de PA encontró que el uso de un coctel probiótico incrementaba la muerte con alta significancia estadística, por lo tanto, están contraindicados. Lo mismo ocurre con los prebióticos [1,16,34].

Medicina alternativa

Una revisión Cochrane evaluó 15 estudios chinos determinando que el uso en PA de la raíz de regaliz, ginseng, peonía y corteza de canela china reducen mortalidad, intervenciones quirúrgicas y FO, pero la calidad de los estudios es muy baja [1].

Otros fármacos

El uso de heparina (de preferencia las de bajo peso molecular) en PA moderadamente grave a grave se asocia a mejor evolución por menor incidencia de necrosis, habilidad en mejorar la microcirculación pancreática y efecto antiinflamatorio al reducir la estimulación de macrófagos y monocitos; además estudios experimentales revelan que reducen los niveles de amilasa, endotelina-1, citoquinas inflamatorias y FNT- α , y activación de NF-kB [4]. La simvastatina es un fármaco prometedor para la profilaxis de nuevos episodios de PA recurrente [12]. Varios ensayos clínicos demuestran beneficio del uso de Anti-FNT- α en pacientes seleccionados, ya que el FNT- α juega un papel central en la patogénesis de las complicaciones locales y sistémicas de PA (4). La norepinefrina al igual que en los pacientes con sepsis es el vasopresor de primera línea para mantener PAM \geq 65 mmHg, incluso cuando la hipovolemia todavía no ha sido tratada [28].

Hemodiafiltración Continua vs Hemofiltración Veno-Venosa Continua

La CHDF es ampliamente utilizada en Japón como terapia de purificación de sangre en pacientes con condiciones mórbidas y se cree que previene FO. Se ha investigado su papel utilizando una membrana de PMMA para la eliminación de citocinas proinflamatorias en PA grave.

Pupelis et al, en una revisión retrospectiva de 10 años de experiencia utilizando CVVH en pacientes con PA concluyeron que podría equilibrar la sustitución de fluidos y la eliminación de citocinas de la sangre y compartimentos y disminuir la necesidad de intervenciones quirúrgicas de 41% a 19%. Las pautas japonesas sugieren que previene FO pero no mortalidad en PA grave. Xu et al, demostraron recientemente una disminución en los niveles de FNT- α y la correlación positiva entre los niveles en sangre de FNT- α y la PIA. A pesar de ello, ninguna de las dos ha sido recomendada en el tratamiento de PA grave debido a la falta de disponibilidad de pruebas de calidad esperando que contribuyan a mejorar los resultados en el futuro [28].

Inhibidores de heparanasa

Se estudió un modelo clínico-bioquímico de inducción de PA intersticial con análogos de secretagogos pancreáticos en ratas, específicamente la ceruleína, que incrementa la expresión y actividad de la heparanasa (endoglucósido regulador de varios procesos fisiológicos y patológicos, así como de la angiogénesis, cancer metastásico e inflamación), la cual está altamente implicada en su patogénesis y el uso de sus inhibidores disminuyen marcadamente el edema y la inflamación. Actualmente son utilizados en fase I/II de ensayos clínicos en pacientes con cáncer, por lo que se espera que sean también beneficiosos en PA [38].

Tratamiento endoscópico

La CPRE con esfinterotomía disminuye la mortalidad y complicaciones comparada con los casos no esfinterotomizados. Su uso se limita a pacientes con colangitis sobreagregada a PA biliar y debe ser urgente (en las primeras 24 horas), como tratamiento en coledocolitiasis documentada por imágenes o hallazgos altamente sugestivos de cálculo persistente en el conducto biliar, por ejemplo ictericia, aumento progresivo de las pruebas de función hepática o dilatación persistente del conducto biliar. No hay beneficio alguno en ausencia de estas manifestaciones, PA leve biliar o como prueba diagnóstica antes de la colecistectomía. La endoultrasonografía (UES) se utiliza como plataforma para tratamiento mínimamente invasivo de pseudoquistes con necrosis de la pared pancreática [1,7,16,19].

Complicaciones

Falla orgánica

Se define para 3 sistemas (respiratorio: PaO₂/FiO₂=300, cardiovascular: uso de agentes inotrópicos y renal: creatinina=171 mmol/L o 2,0 mg/dL) en un período de 24 horas y una puntuación \geq 2 con el sistema modificado de Marshall que es preferible al sistema de SOFA ya que es más simplificado, universal y estratifica severidad especialmente en pacientes críticos con uso de inotrópicos y soporte ventilatorio; ambos pueden utilizarse al ingreso y diariamente [21-23]. La FO puede ser transitoria si resuelve en <48 horas, y persistente si es \geq 48 horas, con mortalidad hasta de 30% [7,22].

Complicaciones sistémicas

- Exacerbación de comorbilidades pre-existentes:

Enfermedad coronaria, hepatopatía crónica, EPOC, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada [1,21].

b) SCA: Definida como una FO concomitante con PIA >20 mmHg como consecuencia de la resucitación agresiva con fluidos, manifestada con distensión abdominal, oliguria o incremento en la ventilación mecánica asistida.

Su manejo consiste en: a) Disminuir el aporte de líquidos, b) Medir la presión intra-vesical con un catéter urinario, c) Reducir el volumen tidal ventilatorio y d) Colocar SNG y rectal. Si estas medidas no son efectivas está indicada la descompresión quirúrgica [18].

c) Después de una PA la disfunción pancreática endocrina (prediabetes y DM2) aparece en 20-30% y la exocrina (PC) en un tercio o la mitad de los casos [8]. El 60% de los pacientes con DM2 no se asocia a disfunción pancreática exocrina pues ésta se recupera con el tiempo [39].

d) Otras complicaciones: Trombosis de la vena porta, ascitis por trombosis de la vena mesentérica superior y/o aneurisma esplénico pueden ocurrir tras varias semanas de hospitalización [18]. También se mencionan: Disfunción gástrica, necrosis del colon, acidosis, síndrome de distress respiratorio, várices gástricas, hemorragia retroperitoneal y gastrointestinal, íleo, efusión pleural, aneurismas en las arterias esplénicas, renales o gastroduodenales y hematoma gástrico [1,21].

Complicaciones locales

Se sospechan al presentarse dolor abdominal persistente o recurrente con aumento de enzimas pancreáticas, aumento de la FO y/o signos de SRIS. Por sí solas no definen la severidad de PA. Se describen mediante TCC en base a la localización (pancreática, peripancreática u otras), el contenido (líquido, sólido o gas) y grosor de la pared (delgada o gruesa) [21]. En la actualidad la PET-TC es una herramienta diagnóstica no invasiva para detectar colecciones [12].

Existen cuatro tipos de colecciones, que aparecen en este orden:

1. Colección líquida aguda: Antes de las 4 semanas. Asociada a PA intersticial edematosa en ausencia de necrosis [18,21]. Es homogénea con líquido denso, no encapsulada y confinada a la fascia peripancreática. La mayoría son estériles y de resolución espontánea por lo que su manejo es conservador [21].
2. Colección necrótica aguda o PAN: En las primeras 4 semanas. Puede ser estéril o infectada. En las fases iniciales la colección es una mezcla de tejido sólido y semisólido, después se vuelve más líquida y se encapsula (PAN encapsulada estéril) [7]. La PAN infectada es rara en las primeras 2 semanas y se sospecha después de este tiempo ante la aparición de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal creciente; generalmente es monomicrobiana y más frecuente por bacilos gram negativos. La TC demuestra gas ante la presencia de necrosis [12].

Si es estéril se maneja conservadoramente y solo requiere terapia en casos raros que obstruya una víscera cercana, por ejemplo estómago, duodeno o conducto biliar [16]. En la práctica actual se retrasa cualquier intervención invasiva durante al menos 4 semanas; al encapsularse demarca la frontera entre el tejido necrótico y el sano, formando una pared madura a su alrededor lo que permite el drenaje y desbridamiento más fácil, reduciendo así el riesgo de complicaciones y muerte [7].

Si el paciente presenta sepsis progresiva o se encuentra en condiciones inestables, el drenaje percutáneo de la colección es suficiente para reducir la sepsis y permitir el retraso de 4 semanas para ser continuado. Casi el 60% de pacientes con PAN pueden tratarse de forma no invasiva con riesgo bajo de muerte. En los pacientes que desarrollan PA grave y PAN infectada o colecciones líquidas persistentes, el tratamiento consiste en administrar antibióticos, drenaje percutáneo guiado por TC si es necesario y después de un retraso de varias semanas se realiza desbridamiento mínimamente invasivo (necrosectomía) mediante abordaje percutáneo, endoscópico, laparoscópico o retroperitoneal asistido [16,19]. Este enfoque es superior a la necrosectomía abierta tradicional con respecto al riesgo de complicaciones mayores o muerte y aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con este método no requiere desbridamiento. Al líquido drenado se le realiza coloración de Gram y cultivo [16]. Solo un pequeño porcentaje de pacientes con PAN infectada pueden ser tratados solo con antibióticos [1,7,18].

3. Pseudoquiste: Aparece alrededor de las 4 semanas. Es una colección ovalada o redonda, encapsulada por una pared fibrosa y tejido de granulación bien definida extrapancreática sin necrosis o con necrosis mínima de composición homogénea [21,40]. Por lo general son asintomáticos, cuando hay síntomas son inespecíficos [18].

Si es asintomático se maneja conservadoramente pues >50% resuelven espontáneamente. Si es sintomático, se infecta o aumenta de tamaño en imágenes seriadas, debe intervenir principalmente con técnicas endoscópicas [19].

4. Absceso: Después de las 4 semanas en el contexto de PAN, es heterogéneo y encapsulado [7,18,21]. Más del 80% de las muertes por PA son atribuidas a complicaciones sépticas por PAN con infección bacteriana [40]. Se sospecha por la evolución clínica del paciente o la presencia de gas [21].

Su manejo es similar a PAN infectada [7].

Otras complicaciones locales son: Fístula pancreática, pseudoquiste o fístula pancreatocutánea, pseudoaneurisma de la arteria pancreática [40,41], trombosis de la vena porta, mesentérica superior (manifestada por ascitis de reciente inicio) y/o aneurisma esplénico pueden presentarse muchas semanas después de la hospitalización y deben ser detectadas y tratadas adecuada y oportunamente [18]. La hemorragia del lecho pancreático o retroperitoneo debe manejarse según la etiología. En caso de ruptura de aneurisma está indicada la embolización y si no resuelve deberá realizarse cirugía [40].

Los hematomas intramurales en ausencia de sangrado activo importante u otras complicaciones se manejan conservadoramente. En caso contrario, la embolización es una opción segura y poco invasiva, reservándose la cirugía para casos seleccionados [41].

Tratamiento quirúrgico

En pacientes con PA biliar leve, debe realizarse colecistectomía temprana (primeras 48 horas del ingreso), acortando estadía hospitalaria al compararla cuando se realiza después de la resolución del dolor y normalización de las enzimas. Su retraso incrementa el riesgo de PA biliar recurrente pero no de complicaciones [16,19]. En PAN biliar se retrasa hasta que la inflamación y las colecciones líquidas se estabilicen, disminuyan o desaparezcan, alrededor de 6 semanas [5,7,16].

Pa Recurrente

Se caracteriza por episodios de PA producidos en más de una ocasión por ajuste morfo-funcional normal de la glándula, sin embargo, la PC puede encontrarse tanto en el primer episodio de PA como en el seguimiento. Es idiopática en el 30% de los casos, pero en la mayoría se identifica la causa: coledocolitiasis o cristales de lodo y bilis en el conducto biliar común, disfunción del esfínter de Oddi, variantes anatómicas ductales que interfieren con la salida del jugo pancreático, obstrucción del conducto pancreático principal o ensambladura pancreático-biliar,

mutaciones genéticas y consumo prolongado de alcohol. En el 80% de los casos la colecistectomía y eventualmente la CPRE con esfinterotomía son curativas. El ácido Ursodesoxicólico es eficaz también para el tratamiento del lodo biliar [42].

Prevención de Recaída

La tasa de reingreso por PAR es de 20% a los 30 días. Es importante destacar que el dolor abdominal recurrente es un factor esencial para el diagnóstico.

Los factores de riesgo incluyen en el primer episodio: severidad, grado de necrosis y causa, así como el uso de antibióticos. Los factores que la reducen son: dieta sólida tolerable y ausencia de síntomas gastrointestinales como ser náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los factores modificables más comunes son el consumo de alcohol y abuso de tabaco. Se ha visto que los pacientes que continúan ingiriendo alcohol tienen mayor riesgo. El control de hiperlipidemias puede prevenirla [7,18]. Finalmente, ante PA biliar debe realizarse colecistectomía previa alta hospitalaria reduciendo la tasa de complicaciones un 75%. Si se difiere deberá hacerse en un período ambulatorio corto ya que por más de unas semanas hay recidivas >30%. En pacientes con PAN o PA grave, la colecistectomía se pospone hasta que disminuya la inflamación y se mejore la visibilidad al momento de la cirugía. Los pacientes que no son candidatos a cirugía, la endoscopia biliar puede ayudar a reducir pero no eliminar el riesgo recurrente de una colecistitis aguda o cólico biliar [7].

Referencias

- 1 Quinlan JD (2014) Acute pancreatitis. *Médico Am Fam* 90: 632-639.
- 2 Dumnicka P, Maduzia D, Ceranow P, Olszanecki R, Drożdż R, et al. (2017) The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *Int J Mol Sci* 18: 1-25.
- 3 Munhoz Filho HL, Batigalia F, Funes HL (2015) Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis. *Arq Bras Cir Dig* 28: 24-27.
- 4 Kambhampati S, Park W, Habtezion A (2014) Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 20: 16868-16880.
- 5 Soto PO (2014) Pancreatitis aguda: Revisión de las nuevas guías 2013. *Med Leg Costa Rica* 31: 79-83.
- 6 Parniczky A, Kui B, Czentesi A, Mosztbacher D, Szimmer J, et al. (2016) Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 11: 1-19.
- 7 Forsmark CE, Vege SS (375) Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 375: 1972-1981.
- 8 Portelli M, Jones CD (2017) Severe acute pancreatitis: Pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 16: 155-159.
- 9 Habtezion A (2015) Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 31: 1-12.
- 10 Lalastra CS, Tavío HE, Moreira VV, Maroto CM, García MC, et al. (2013) Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. *Gastroenterol Hepatol* 36: 274-279.
- 11 Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS (2014) Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 1635-1644.
- 12 de-Madaria E (2013) Latest advances in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 36: 98-102.
- 13 Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, et al. (2016) Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 32: 79-83.
- 14 Yoon B, Choi H, Lee S, Lim CH, Kim S, et al. (2017) Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatol* 17: 178-183.
- 15 Binker G, Cosen-Binker LI (2014) Acute pancreatitis: The stress factor. *World J Gastroenterol* 20: 5801-5807.
- 16 Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 13: 1-15.
- 17 Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, et al. (2016) Global incidence and mortality of pancreatic diseases: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1: 45-55.
- 18 Dick JF, Gardner TB, Merrens EJ (2016) Acute pancreatitis: New developments and strategies for the hospitalist. *J Hosp Med* 11: 724-729.
- 19 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, et al. (2016) Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 59: 128-140.

- 20 Pomaa EM, Olascoaga FZ, Petrovc SM, Sotod NS, Santosa LC, et al. (2013) Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. *Med Intensiva* 37: 163-179.
- 21 Banks PA, Bollen TL, Derveni , Johnson CD, Sarr MG, et al. (2012) Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *BMJ Glob Salud* 62: 102–111.
- 22 Sarr MG (2013) 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Intern Med* 123: 118-124.
- 23 Maraví-Pomaa E, Patchen D, Forsmark EC, Layer P, Lévy P, et al. (2014) Clasificación internacional y multidisciplinaria de la pancreatitis aguda: Edición española 2013. *Med Intensiva* 38: 211-217.
- 24 Surco Y, Mercado H, Pinto J, Piscoya A (2012) Predicción precoz de severidad en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Peru* 32: 241-250.
- 25 Pérez Campos A, Paredes Bravo E, Prochazka Zarat R, Bussalleu A, Pinto Valdivia J, et al. (2015) BISAP-O y APACHE-O: Utilidad en la predicción de severidad en la pancreatitis aguda según la clasificación modificada de Atlanta. *Rev Gastroenterol Peru* 35: 15-24.
- 26 Ledesma-Heyer JP, Arias Amara J (2009) Pancreatitis aguda. *Med Int Mex* 25: 285-294.
- 27 Beduschi MG, Mello Parizi AL, Von-Mühlen B, Franzone O (2016) The panc 3 score predicting severity of acute pancreatitis. *Arq Bras Cir Dig* 29: 5-8.
- 28 Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R (2014) Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 20: 18092-18103.
- 29 Harrison D, D'Amico G, Singer M (2007) The pancreatitis outcome prediction (POP) score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 35: 1703-1708.
- 30 Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, et al. (2012) Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 256: 875-880.
- 31 Chen C, Huang Z, Li H, Song B, Yuan F (2017) Evaluation of extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of organ failure in acute pancreatitis as defined by the revised Atlanta classification. *Medicine* 95: 1-7.
- 32 Yuanyuan L, Ying Z, Feng L, Renyong G (2017) Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 7: 1-8.
- 33 Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G (2013) Opioids for acute pancreatitis pain (Review). *Revisión Cochrane* 26: 1-45.
- 34 Srinivasan G, Venkatakrisnan L, Sambandam S, Singh G, Kaur M, et al. (2016) Current concepts in the management of acute pancreatitis. *J Family Med Care Prim* 5: 752-758.
- 35 Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, et al. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 4: 725-732.
- 36 Hegazi RA, DeWitt T (2014) Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 20: 16101-16105.
- 37 Oláh A, Romics L (2014) Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 20: 16123-16131.
- 38 Khamaysi I, Singh P, Nasser S, Awad H, Chowdhury Y, et al. (2017) The role of heparanase in the pathogenesis of acute pancreatitis: A potential therapeutic target. *Sci Rep* 7: 1-11.
- 39 Das SLM, Kennedy JIC, Murphy R, Phillips ARJ, Windsor A, et al. (2014) Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 20: 17196-17205.
- 40 Enver Z (2014) Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 20: 13879-13892.
- 41 Cimavilla Román M, Vallecillo Sande MA, Torres Yuste R (2017) Hematoma gástrico intramural en el contexto de una pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 109: 170.
- 42 Testoni PA (2014) Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 20: 16891-16901.