

ARTÍCULO ESPECIAL

Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees



Jaume Boadas^{a,*}, Joaquin Balsells^b, Juli Busquets^c, Antoni Codina-B^d,
Anna Darnell^e, Francisco Garcia-Borobia^f, Àngels Ginés^g, Joan Gornals^h,
Guillem Gruartmonerⁱ, Lucas Ilzarbe^j, Xavier Merino^k, Lluís Oms^l, Ignasi Puig^m,
Valentí Puig-Divíⁿ, Eva Vaquero^g, Francesc Vida^m y Xavier Moleroⁿ

^a Servicio de Digestivo, Consorci Sanitari Terrassa, Terrassa, España

^b Servicio de Cirugía, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Servicio de Cirugía, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

^d Servicio de Cirugía, Hospital de Josep Trueta, Girona, España

^e Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Clínic, Barcelona, España

^f Servicio de Cirugía, CS Parc Taulí, Sabadell, España

^g Servicio de Digestivo, Hospital Clínic, Barcelona, España

^h Servicio de Digestivo, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

ⁱ Servicio de Curas Intensivas, CS Parc Taulí, Sabadell, España

^j Servicio de Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona, España

^k Servicio de Radiodiagnóstico (IDI), Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^l Servicio de Cirugía, Consorci Sanitari Terrassa, Terrassa, España

^m Servicio de Digestivo, Hospital Althaia, Manresa, España

ⁿ Servicio de Digestivo, CS Parc Taulí, Sabadell, España

ⁿ Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Recibido el 16 de julio de 2014; aceptado el 10 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 6 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;
Tratamiento;
Necrosis pancreática

Resumen La pancreatitis aguda (PA) tiene una incidencia creciente y es una de las enfermedades gastrointestinales que con más frecuencia requiere hospitalización. Numerosas evidencias científicas en los últimos años han comportado modificaciones importantes del tratamiento médico y quirúrgico de la PA. Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad nos indican que la gravedad de la PA viene marcada por la repercusión sistémica que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: electronico.jboadas@cst.cat (J. Boadas).

ocasiona (fallo orgánico), sobre todo si es persistente, y también por las complicaciones locales que se pueden desarrollar (coleciones líquidas o necrosis), especialmente si se infectan. El tratamiento ha de ser personalizado y la actuación dependerá de la situación clínica, la localización de la necrosis y el momento evolutivo en que se encuentre el paciente.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acute pancreatitis;
Treatment;
Pancreatic necrosis

Assessment and treatment of acute pancreatitis. Position document of the Catalan Society of Gastroenterology, Catalan Society of Surgery and Catalan Society of the Pancreas

Abstract The incidence of acute pancreatitis (AP) is increasing. AP is one of the gastrointestinal diseases that most frequently requires hospital admission in affected individuals. In the last few years, considerable scientific evidence has led to substantial changes in the medical and surgical treatment of this disease. New knowledge of the physiopathology of AP indicates that its severity is influenced by its systemic effects (organ failure), especially if the disease is persistent, and also by local complications (fluid collections or necrosis), especially if these become infected. Treatment should be personalized and depends on the patient's clinical status, the location of the necrosis, and disease stage.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) tiene una incidencia creciente (13-45 casos/100.000 habitantes/año) y es una de las enfermedades gastrointestinales que con más frecuencia requiere hospitalización^{1,2}. Tiene una mortalidad del 5-10% en casos de PA grave con fallo orgánico persistente, necrosis pancreática y sepsis³. Numerosas evidencias científicas en los últimos años han comportado modificaciones importantes del tratamiento médico y quirúrgico de la PA.

Diagnóstico

Para diagnosticar una PA se requieren 2 de estas 3 condiciones: *dolor abdominal* intenso de inicio súbito localizado en el epigastrio y a menudo irradiado a la espalda; *amilasa (o lipasa)* en sangre 3 veces por encima del valor normal; y/o hallazgos característicos de PA en *pruebas de imagen*, normalmente en la tomografía computarizada (TC) o menos habitualmente, pero también correcto, una resonancia magnética (RM) o una ecografía transabdominal^{4,5}.

Definiciones de gravedad y complicaciones locales y sistémicas

La PA se divide en pancreatitis edematosa intersticial y pancreatitis necrosante. La PA edematosa intersticial es la forma de presentación más frecuente. La TC muestra un engrosamiento de la glándula que traduce el edema inflamatorio, que en general es difuso, pero podría localizarse solo en una parte de la misma. El páncreas capta de manera relativamente homogénea el contraste intravenoso y es habitual la presencia de líquido alrededor de la glándula pancreática.

La pancreatitis necrosante (5-10%) se caracteriza por la presencia de necrosis pancreática y/o peripancreática. Lo

más frecuente es que la necrosis afecte tanto al páncreas como al tejido peripancreático, seguido de la afectación solo del tejido peripancreático y finalmente —de forma poco habitual— la necrosis únicamente del páncreas⁶.

Clasificación según la gravedad

Desde 1992 se ha utilizado la clasificación de Atlanta para diferenciar la gravedad de la PA en 2 grupos: PA leve y grave⁷, calificando como graves las que presentaban fallo orgánico o una complicación local (necrosis, absceso o pseudoquiste). Esta clasificación no estratifica correctamente los diferentes grados de gravedad y no es clara en la definición morfológica de las complicaciones locales.

Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad nos indican que la gravedad de la PA viene marcada por la repercusión sistémica que ocasiona (fallo orgánico), sobre todo si es persistente, y también por las complicaciones locales que se pueden desarrollar (coleciones líquidas o necrosis), especialmente si se infectan. Teniendo en cuenta estos aspectos, se han propuesto recientemente 2 nuevas clasificaciones: la *clasificación basada en determinantes (PANCREA)*⁸, el año 2012, y los *Criterios de Atlanta revisados*, en 2012⁴. La revisión de Atlanta divide la gravedad en 3 grupos (leve, moderadamente grave y grave) (*tabla 1*) y la basada en determinantes en 4 (leve, moderada, grave y crítica) (*tabla 2*). Ambas han demostrado ser mejores que la vieja clasificación de Atlanta de 1992, pero todavía está por ver si entre ellas son excluyentes o complementarias⁹. No obstante, los autores de este documento creemos que usar las 2 puede ser confuso y, mientras no haya un consenso internacional que seleccione una de las 2 clasificaciones, nos decantamos por usar la revisión de Atlanta, dado que consideramos que refleja mejor la práctica real y, por tanto, a partir de ahora usaremos su terminología correspondiente en todo el artículo.

Tabla 1 Clasificación de la gravedad de la PA: revisión Atlanta 2012

	PA leve	PA moderadamente grave	PA grave
Complicaciones locales o sistémicas	No	Sí	Sí/no
	y	y/o	y
Fallo orgánico	No	Transitorio	Persistente

Así pues, denominaremos:

- PA leve: PA sin complicaciones locales ni sistémicas ni fallo orgánico.
- PA moderadamente grave: PA con complicaciones locales o sistémicas y/o fallo orgánico transitorio.
- PA grave: PA con fallo orgánico persistente.

Definición de fallo orgánico

Se pueden usar diferentes sistemas de puntuación (Marshall, SOFA, MODS...) para definir el fallo de un órgano, aparato o sistema. Para simplificarlo se aconseja centrarse en los 3 órganos más importantes y definiremos el fallo orgánico del sistema u órgano evaluado cuando este presente una puntuación de 2 o más en el sistema modificado de Marshall⁴ (tabla 3):

- Fallo circulatorio: hipotensión arterial con PAS < 90 mm Hg que no responde a fluidoterapia (tabla 4).
- Fallo respiratorio: PaO_2 < 60 mm Hg basal (sin O_2 suplementario) o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300 mm Hg.
- Fallo renal agudo: incremento de creatinina > 1,8 mg/dl (> 169 $\mu\text{mol/l}$) o incremento de creatinina basal $\times 2$ y/o disminución del flujo urinario (oliguria) < 0,5 ml/kg/h $\times 12$ h o < 30 ml/h.

Se denomina fallo orgánico persistente cuando la duración de la insuficiencia de uno o más sistemas supera las 48 h, y transitoria si es inferior a 48 h.

Definición de complicaciones sistémicas

Empeoramiento o agravamiento de enfermedades crónicas que el paciente ya presentaba previamente a la PA. Por ejemplo, una descompensación de una coronariopatía o de una neumopatía crónica. Este apartado da lugar a confusión y es necesario diferenciar claramente una complicación sistémica de un fallo orgánico *de novo*, de cara a clasificar adecuadamente la gravedad de la PA.

Definición de complicaciones locales⁴

Las colecciones son las complicaciones locales más frecuentes en la PA. Pueden estar formadas solo por líquido inflamatorio o surgir a partir de la necrosis y contener componente sólido y líquido. Las colecciones líquidas relacionadas con la PA edematosa intersticial al inicio (<4 semanas) se llaman colecciones líquidas agudas peripancréaticas (CALP) y generalmente se resuelven espontáneamente. Pasadas 4 semanas estas colecciones pueden encapsularse y pasan a denominarse pseudoquistes. Las colecciones relacionadas con la PA necrosante inicialmente (<4 semanas) se llaman colecciones agudas necróticas (CAN), y si persisten más de 4 semanas se encapsulan y pasan a llamarse necrosis encapsulada (ver la sección de pruebas de imagen para una definición más precisa) (tabla 5).

Cualquiera de estas colecciones puede permanecer estéril o puede infectarse, y su diagnóstico es importante porque implica la necesidad de tratamiento. Sospecharemos infección ante un empeoramiento clínico y/o por la presencia de gas en la colección, y la confirmaremos mediante cultivo del líquido obtenido por punción aspiración con aguja fina (PAAF) o por drenaje. En la definición actual se abandona el término absceso pancreático.

Otras complicaciones locales de la PA incluyen la disfunción del vaciado gástrico, la trombosis de las venas esplénica, mesentérica y/o portal, la hemorragia digestiva y la necrosis colónica, muchas de ellas derivadas de la afectación por contigüidad con el proceso inflamatorio pancreático.

Etiología

La causa más frecuente (35-40%) de la PA es la litiasis biliar, incluidas las microlitiasis y el barro biliar. El riesgo de sufrir PA en individuos con colelitiasis es mayor en varones y en casos de litiasis de pequeño tamaño. Se sospechará la etiología biliar de una pancreatitis si el paciente ha padecido previamente cólicos biliares, si presenta alteración transitoria del perfil hepático durante las 48 h iniciales de la PA y si se evidencian colelitiasis o barro biliar mediante ecografía abdominal.

Tabla 2 Clasificación de la gravedad de la PA basada en determinantes (PANCREA)

	PA leve	PA moderada	PA grave	PA crítica
Necrosis (peri) pancreática	No	Estéril	Infectada	Infectada
	y	y/o	o	y
Insuficiencia orgánica	No	Transitoria	Persistente	Persistente

Tabla 3 Sistema de puntuación modificado de fallo orgánico de Marshall

Órgano/sistema	fallo orgánico del sistema u órgano si la puntuación es ≥ 2				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO_2/FiO_2)	> 400	301-400	201-300	101-200	≤ 101
<i>FiO₂ estimada en pacientes no ventilados</i>					
Suplemento d O ₂ l/min	FiO ₂ (%)				
Aire ambiente	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				
Renal (creatinina, mmol/l)	≤ 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Renal (creatinina, mg/dl)	< 1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	> 4,9
Cardiovascular (tensión arterial sistólica, mm Hg) sin inotropos	> 90	< 90 con respuesta a fluidos	< 90 sin respuesta a fluidos	< 90 pH < 7,3	< 90 pH < 7,2

Fuente: Banks et al.⁴

El alcohol representa la segunda causa más frecuente de PA (aproximadamente el 30%). En estos pacientes a menudo existe una pancreatitis crónica de base, que puede ser difícil de diagnosticar por cursar con cambios mínimos. Un consumo de alcohol > 50-60 g/día de forma crónica, o un exceso puntual permiten catalogar el alcohol como factor causante¹⁰.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente de PA y un factor acelerador de la progresión de la pancreatitis crónica¹¹. Su contribución en frecuencia no está definida porque es difícil desligar su efecto de la acción del alcohol, ya que la mayoría de individuos alcohólicos son también fumadores.

Otras causas más minoritarias incluyen la hipertrigliceridemia, hipercalcemia, mutaciones genéticas (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CASR, CLDN2), infecciones, traumatismos, páncreas *divisum*, disfunción del esfínter de Oddi, neoplasias pancreáticas o ampulares, vasculitis, pancreatitis autoinmune, fármacos, colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) o punción pancreática guiada por ecoendoscopia. Es necesario destacar la importancia de hacer una

valoración exhaustiva de los fármacos que toma el paciente por si pudieran ser la causa en aquellos casos en los que llegamos a identificar la etiología¹². Para descartar la existencia de un tumor es recomendable realizar un estudio de imagen (TC con contraste, RM pancreática o USE pancreática) a todos los individuos mayores de 40 años que hayan presentado un episodio agudo de PA sin causa aparente¹³.

A pesar de todo, después de un estudio diagnóstico exhaustivo, el 10-20% de casos queda sin diagnóstico etiológico.

Factores de riesgo, pronóstico y predicción de la gravedad

Como se ha comentado, la presencia de complicaciones locales o sistémicas, el fallo orgánico, el empeoramiento de comorbilidades previas y la mortalidad definen la gravedad de una PA. Es esencial poder predecir con fiabilidad de forma precoz la potencial gravedad y la posible evolución de una pancreatitis para poder establecer medidas terapéuticas y de control adecuadas.

Con esta intención se han descrito numerosos modelos predictivos basados en datos clínicos, analíticos y radiológicos, o combinaciones de todos ellos en forma de índices pronósticos. No obstante, ningún factor predictivo es infalible: ni siquiera los más populares alcanzan valores predictivos positivos (VPP) (es decir, en asegurar que la pancreatitis será grave) del 80%¹⁴. Es necesario hacer una evaluación global teniendo en cuenta diferentes aspectos del paciente, pues un pronóstico ajustado puede facilitar un tratamiento más personalizado. Características del paciente: la edad avanzada (> 75 años) multiplica por 15 el riesgo de muerte en comparación con pacientes jóvenes (< 35 años)¹⁵. Un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² comporta un mayor riesgo de pancreatitis grave, de complicaciones y de mortalidad¹⁶. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y fallo orgánico: la presencia de SIRS (tabla 5) y su persistencia en el tiempo se asocian a una elevada mortalidad (hasta el 25%)¹⁷. La presencia de fallo orgánico es un marcador fiable de una estancia hospitalaria prolongada y de mortalidad; si se establece en las primeras

Tabla 4 Complicaciones locales: colecciones líquidas (Revisión Atlanta 2012)

	< 4 semanas	> 4 semanas
Sin necrosis	Colección líquida aguda peripancreática*	Pseudoquiste*
Con necrosis	Colección necrótica aguda*	Necrosis encapsulada*

* Estéril/infectada.

Tabla 5 Definición de SIRS

SIRS	≥ 2 criterios
Frecuencia cardíaca	> 90 latidos/min
Temperatura	< 36 °C o > 38 °C
Leucocitos	< 4.000 o > 12.000/mm ³
Frecuencia respiratoria	> 20/min o pCO ₂ < 32 mm Hg

72 h se asocia a necrosis extensa y a mortalidad > 40%. La PA asociada a fallo orgánico persistente en cualquier momento de su evolución presenta una mortalidad de entre el 21-55%, dependiendo de la precocidad de la instauración del fallo y del número de órganos afectados. Si no es persistente (duración < 48 h) la mortalidad es < 2%¹⁸. Marcadores de laboratorio: PCR > 150 mg/dl en las primeras 48 h tiene un VPP de gravedad del 70 al 100%¹⁹. El riesgo de mortalidad se multiplica por 2,2 por cada incremento de 5 mg/dl de nitrógeno ureico (BUN) en las primeras 24 h. En un estudio no reproducido una creatinina > 1,8 mg/dl en las primeras 48 h tuvo un VPP para necrosis pancreática del 93%²⁰. Un incremento persistente del hematocrito > 44% también ha demostrado un incremento del riesgo de necrosis y fallo orgánico. Imagen: la TC detecta bien la necrosis pancreática y peripancreática a partir de las 72-96 h. La capacidad predictiva del índice de gravedad por TC (CTSI, en inglés), que es una combinación de la clasificación de Balthazar y de la presencia de necrosis, es equiparable a APACHE II o BISAP²¹. La RM es comparable a la TC. Índices y sistemas de puntuación: el índice APACHE II tiene en cuenta la edad y la presencia de enfermedades crónicas. Tiene un buen valor predictivo negativo, pero no tanto positivo. La mortalidad llega al 18% si la puntuación es > 8. El sistema BISAP se desarrolló y validó específicamente para evaluar la gravedad de una PA e incluye el SIRS en su evaluación. Una puntuación superior a 5 se asocia a una mortalidad del 22%. Globalmente, la eficacia de todos estos sistemas es bastante similar y no demasiado mejor que el clásico índice de Ranson^{19,22}.

Un grupo internacional de expertos recomienda evaluar⁵:

- Al ingreso la presencia de SIRS y riesgos del paciente (edad, comorbilidades, IMC).
- A las 48 h SIRS como mejor factor predictivo inicial.
- Durante el ingreso recomienda evaluar una combinación de factores personales (edad, IMC, comorbilidad), clínicos (SIRS) y de respuesta al tratamiento (SIRS persistente, BUN, creatinina) como indicadores de gravedad.

Debe decirse que el establecimiento de fallo orgánico ya define por sí mismo un nivel de gravedad, por lo que no puede considerarse como un factor predictivo (en todo caso sí que es un factor predictivo de mortalidad).

Papel de las pruebas de imagen

Las pruebas de imagen, en sus diversas modalidades (ecografía abdominal, TC, RM y USE), desempeñan un papel importante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las PA.

La ecografía abdominal es una técnica necesaria para el estudio de todos los casos de PA. Sería recomendable realizarla al inicio del ingreso (24-48 h), en el contexto agudo para establecer la presencia de coledocolitiasis en el paciente con el diagnóstico ya establecido de PA.

La TC con contraste intravenoso es la técnica de imagen de elección para la valoración de los pacientes con PA. Sin embargo, no hay que realizarla en todos los pacientes, ya que la mayoría de PA son leves y se resuelven rápidamente. Al inicio del cuadro de PA la TC únicamente está indicada en casos de duda diagnóstica o en pacientes con PA

grave y fallo orgánico y con sospecha de complicación que requiera una actuación inminente. En el resto de pacientes con PA clínicamente grave se recomienda realizar la TC a partir de los 3-5 días del inicio del cuadro para valorar la presencia y extensión de la necrosis y detectar la existencia de complicaciones locales. Las complicaciones locales también se han de sospechar cuando hay una reaparición o una persistencia del dolor abdominal, alteraciones analíticas, empeoramiento de disfunciones orgánicas y/o desarrollo de signos clínicos de sepsis, como fiebre y leucocitosis. Ante estas situaciones hay que realizar pruebas de imagen⁵.

La TC y la RM son técnicas comparables y utilizan la misma terminología descriptiva, pero la limitada disponibilidad de la RM hace que generalmente solo se utilice como alternativa la TC en situaciones clínicas específicas (alergia al contraste yodado, insuficiencia renal grave —RM sin gadolinio— o cuando haya que evitar al máximo el uso de radiaciones ionizantes como en pacientes jóvenes o gestantes). La RM tiene la ventaja de que permite añadir secuencias de colangiopancreatografía-RM (CPRM), que posibilita la detección de forma no invasiva de coledocolitiasis (aunque tiene una sensibilidad inferior a la USE en la detección de coledocolitiasis de pequeño tamaño) (fig. 1). En general, la CPRM no estaría indicada en pacientes sin sospecha clínica de obstrucción biliar ni tampoco en pacientes con PA biliar y colangitis aguda asociada, ya que este último caso se recomienda realizar directamente una CPRE sin demora⁵.

La USE es útil en la PA para valorar y guiar el drenaje de pseudoquistes y de necrosis encapsulada (se comentará más adelante) y también para la evaluación diagnóstica de pacientes con PA idiopática y PA recurrente. La rentabilidad de la USE en este contexto oscila entre el 30-50% y el 32-88% respectivamente, y los diagnósticos más frecuentes son el barro biliar y la pancreatitis crónica. No hay consenso sobre en qué momento hay que hacer la exploración, pero para conseguir una correcta evaluación del parénquima pancreático se aconseja esperar a que hayan desaparecido los cambios provocados por la inflamación aguda^{23,24}.

Necrosis pancreática

Desde el punto de vista morfológico se definen 2 tipos de PA²⁵: la PA edematosa intersticial (fig. 2) y la PA necrosante, en función de la presencia o no de necrosis (fig. 3). La necrosis pancreática se define como la ausencia de realce del parénquima pancreático después de la administración de contraste intravenoso por TC y/o RM. Se recomienda que la valoración se realice pasadas al menos 72 h desde el inicio del brote, ya que durante la primera semana es difícil valorar la presencia y extensión de la necrosis. Por un lado, el edema pancreático inicial puede simular necrosis, y por otro lado, dado que la necrosis pancreática es un proceso evolutivo, un estudio precoz puede infravalorarla. Generalmente la necrosis del páncreas se acompaña de necrosis de la grasa peripancreática (75-80%), aunque no es infrecuente ver necrosis peripancreática sin necrosis del páncreas (20%). La necrosis exclusivamente pancreática, central aislada, es la forma menos frecuente de presentación (5%).

La TC también permite identificar la existencia de complicaciones locales. Las más frecuentes en forma de

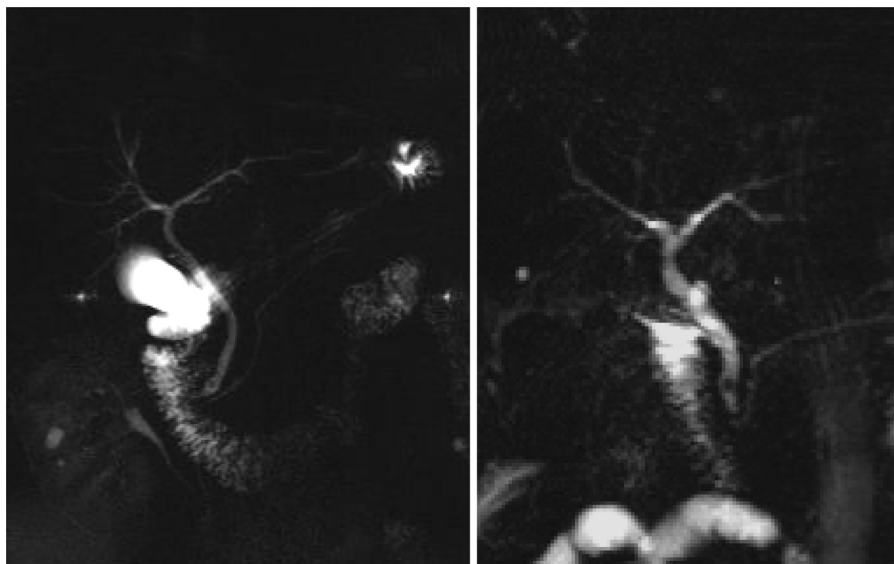


Figura 1 PA con coledocolitiasis (colédoco intrapancreático).

coleciones pancreáticas y/o peripancreáticas, sospechar su sobreinfección y también detectar complicaciones vasculares (trombosis venosa, pseudoaneurisma arterial...).

Definiciones de colecciones pancreáticas y peripancreáticas

La reciente revisión de los criterios de Atlanta 2012 define 4 tipos de colecciones asociadas a la PA^{26,27}:

- Colección aguda líquida peripancreática (CALP) (fig. 4). Se corresponde a la colección líquida asociada al inicio (primeras 4 semanas) de la PA edematosa intersticial, sin necrosis. No tiene pared definida y puede ser múltiple. La gran mayoría se resuelve espontáneamente.
- Pseudoquiste (fig.a 5). Cuando la CALP persiste más de 4 semanas se puede encapsular y pasa a denominarse pseudoquiste. Es una colección totalmente líquida con pared, habitualmente peripancreática. Se presenta muy raramente en el curso de una PA. La RM y la USE son las técnicas que mejor descartan el contenido sólido de su interior.
- Colección aguda necrótica (CAN) (fig. 6). Es una colección heterogénea formada en la fase precoz de la PA necrosante y que no tiene pared. Contiene líquido y necrosis —pancreática o peripancreática— y puede ser múltiple. Durante la primera semana puede ser difícil diferenciar la colección necrótica aguda de la colección aguda líquida peripancreática.
- Necrosis encapsulada (*walled-off necrosis* [WON]) (fig. 7). Se refiere al tejido necrótico encapsulado (peri) pancreático envuelto por una pared inflamatoria que se realza en la TC dinámica. Puede contener diferentes cantidades de líquido y se necesita un mínimo de 4 semanas para la formación de la pared. También puede ser múltiple.

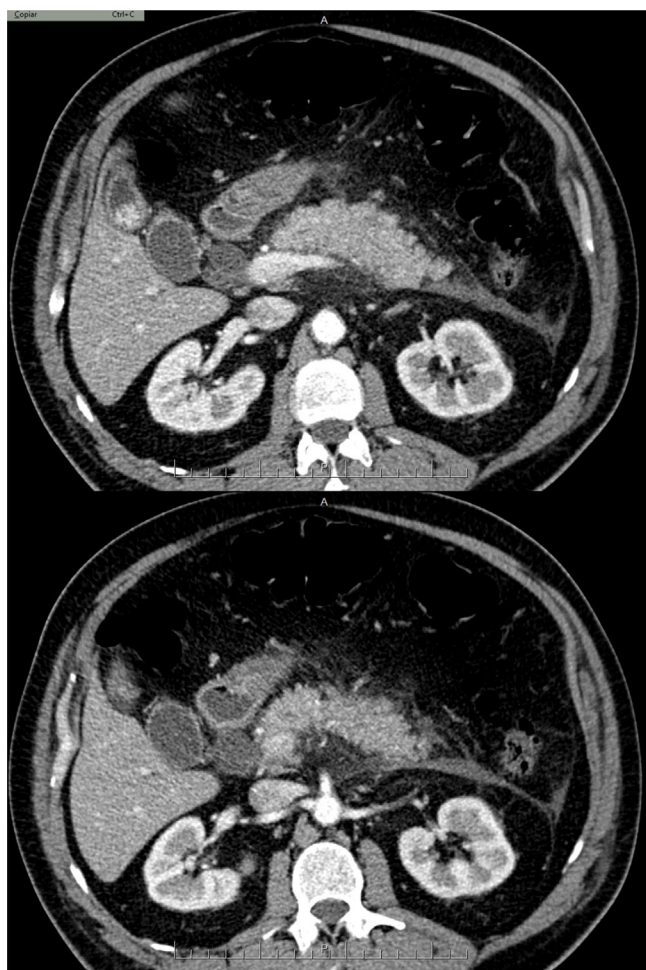


Figura 2 PA edematosa intersticial.

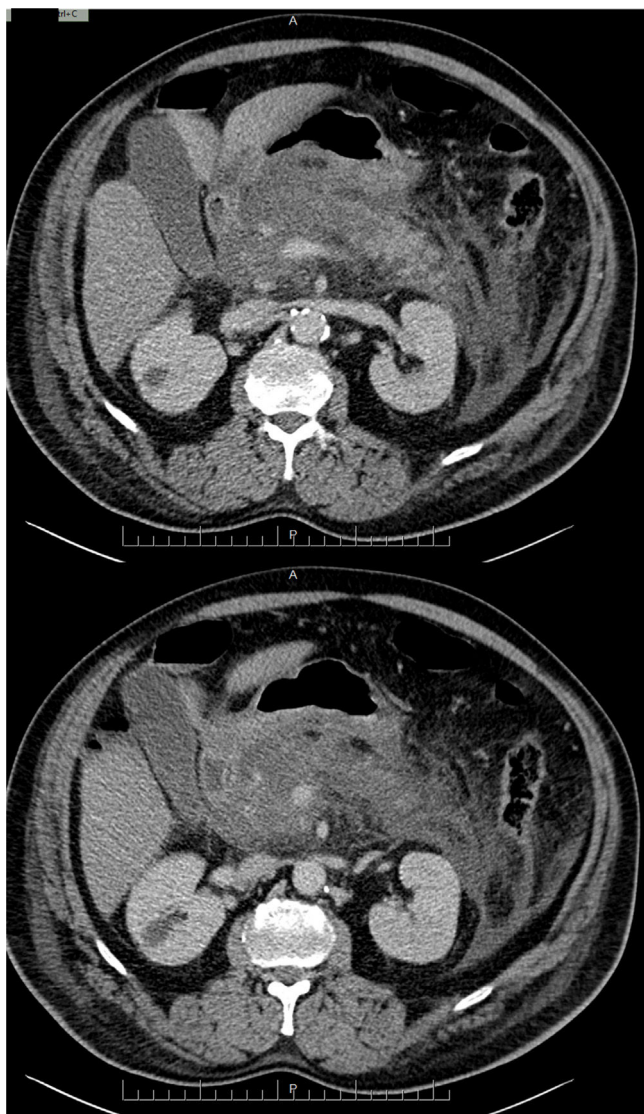


Figura 3 PA con necrosis.

En ocasiones se requiere el uso complementario de la RM y/o la USE para detectar material en su interior, ya sea sólido (necrosis y detritus) o únicamente líquido, que correspondería a un pseudoquiste (fig. 8).

Cualquiera de estas colecciones puede permanecer estéril o infectarse (tabla 5). La correcta identificación y caracterización de estas colecciones es importante de cara a definir su potencial evolución y establecer su tratamiento. Así pues, la detección en la TC de burbujas de gas en el interior de una colección sugiere infección de la misma (fig. 9). La PAAF, aunque permite detectar la infección, no está indicada de rutina, pues en la mayoría de pacientes el diagnóstico es clínico o radiológico y además la PAAF se asocia a un 12-25% de falsos negativos. Actualmente la PAAF se recomienda en aquellos pacientes con PA grave con mala evolución clínica (para tener cultivo y antibiograma) o en aquellos con sospecha clínica de infección, pero sin evidencia clínica o radiológica^{5,28}.



Figura 4 Edematosa intersticial con CALP.

Recomendaciones para el tratamiento inicial de la pancreatitis aguda

Reanimación con fluidos y monitorización hemodinámica

La fisiopatología de la PA grave condiciona un estado de hipovolemia y hemoconcentración destacable, por lo que se recomienda reanimación hemodinámica con fluidos de forma precoz en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica o signos de hipoperfusión tisular (TAM < 65 mm Hg, hiperlactatemia, oliguria/anuria)²⁹⁻³¹. La reanimación con fluidos de estos pacientes ha de ser rápida y agresiva dentro de las primeras 6 h de ingreso en urgencias^{31,32}. Inicialmente se recomienda realizar reanimación precoz con fluidos mediante cargas de 250-500 ml, con el objetivo de normalizar signos de hipoperfusión³². Si después de administrar 1,5 l (en forma de cargas) el paciente todavía presenta signos de hipoperfusión, se recomienda adoptar una estrategia de fluidos más controlada y guiada mediante algún tipo de monitorización hemodinámica^{29,32}. Este es un momento óptimo para contactar con la unidad de cuidados intensivos para valorar el ingreso del paciente. Una vez dispongamos de monitorización hemodinámica (independientemente de la

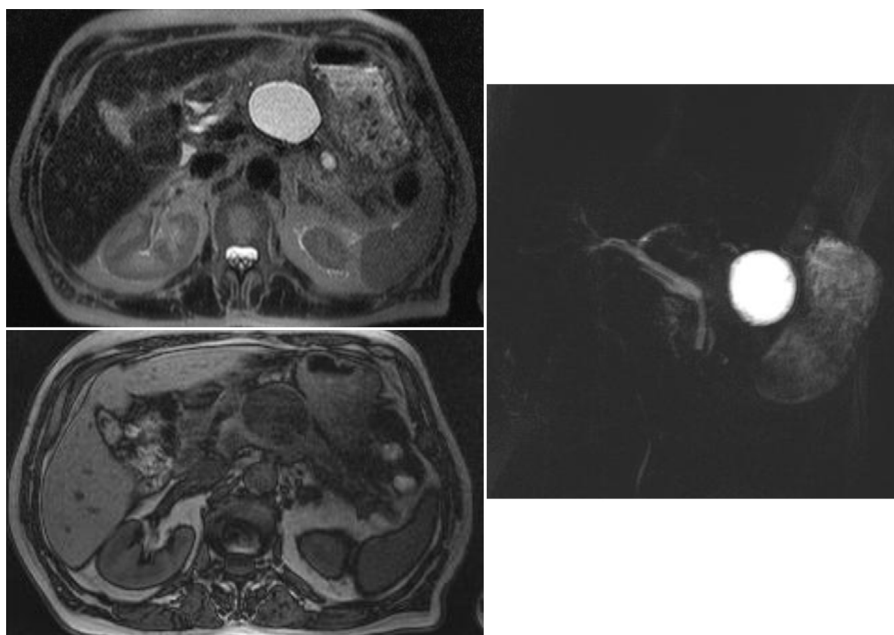


Figura 5 Pseudoquiste.

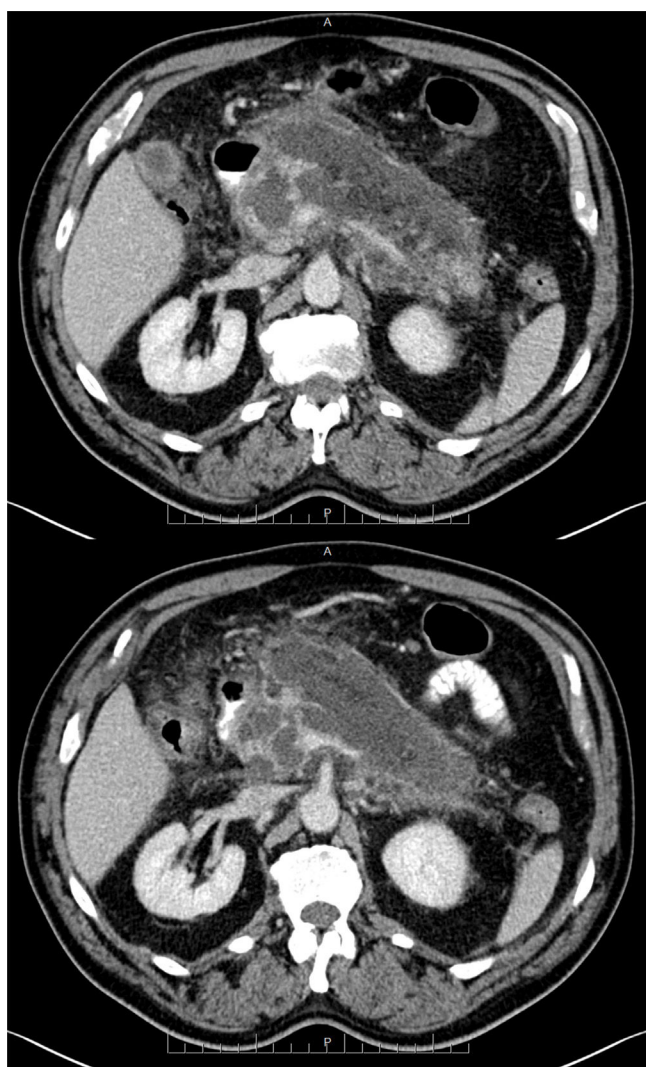


Figura 6 PA necrosante con CAN.

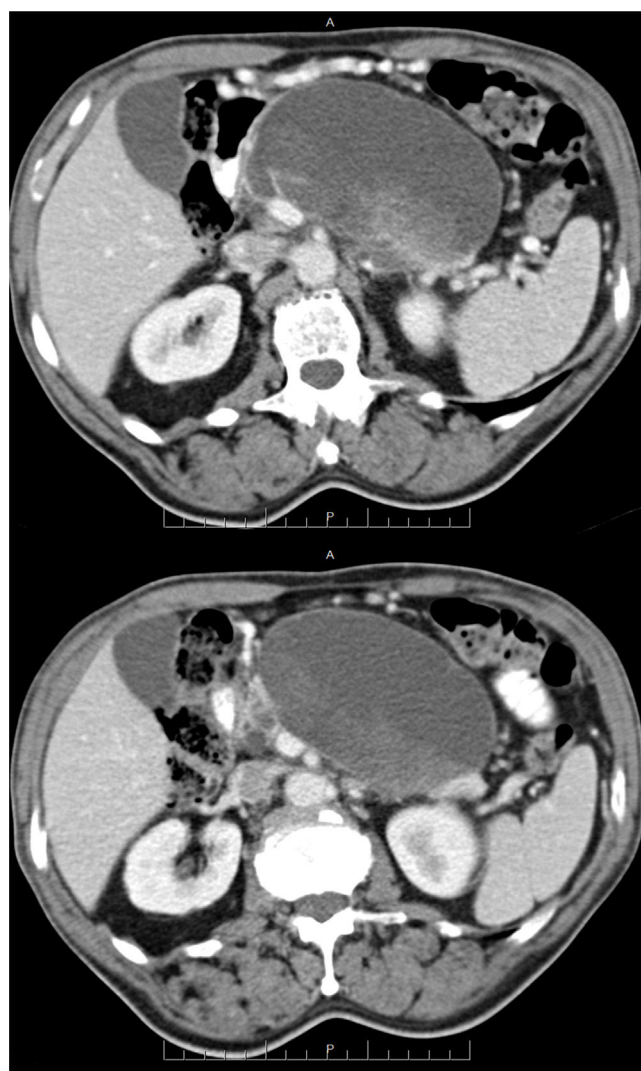


Figura 7 Necrosis encapsulada.

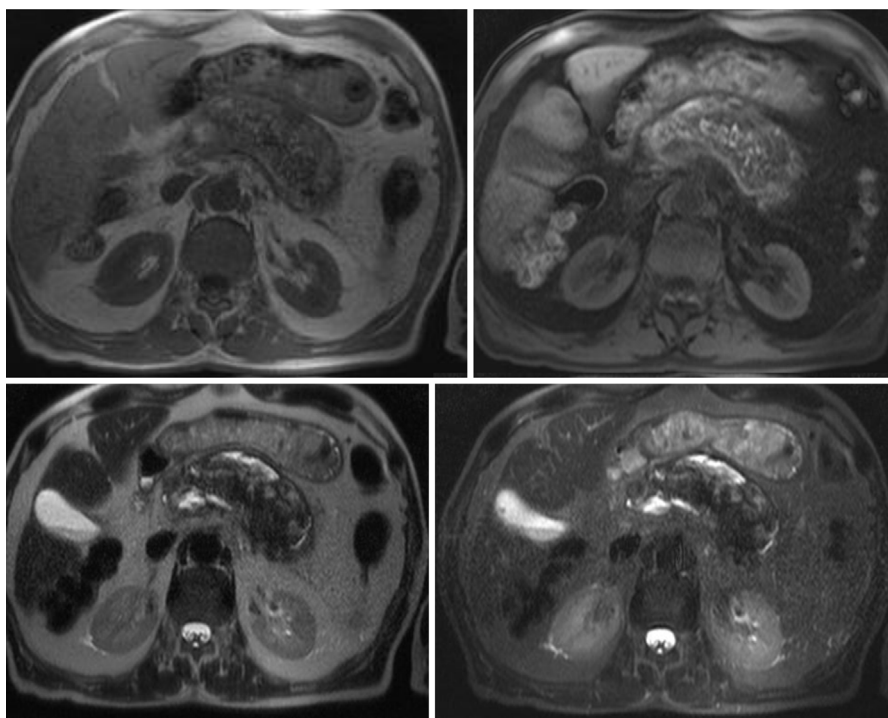


Figura 8 Necrosis encapsulada con muchos debris.

unidad donde se encuentre el paciente) tendremos que discriminar entre aquellos pacientes respondedores a volumen de aquellos no respondedores a volumen^{29,30,32}. Para conseguir este objetivo se habrán de utilizar las herramientas disponibles para predecir la respuesta al volumen: los llamados *parámetros estáticos* (como la presión venosa central o PVC) son normalmente utilizados en pacientes ingresados en áreas de urgencias o planta de hospitalización, mientras que los *parámetros dinámicos* (como la variación de la presión del pulso o VPP, la variación del volumen sistólico o VVS, o la maniobra de elevación de las EEII) están recomendados siempre que sea posible utilizarlos (a causa de su mayor capacidad de predecir la respuesta a volumen respecto a los parámetros estáticos), situación que normalmente se da en pacientes ingresados en áreas de críticos o semicríticos con acceso a monitorización hemodinámica avanzada^{29,32}. Respecto al tipo de fluidos que hay que administrar, teniendo en cuenta que se desaconseja el uso de coloides semisintéticos en el paciente crítico en general, se recomienda utilizar preferentemente cristaloideos (suero fisiológico o solución Ringer Lactato)^{33,34}.

Analgesia

La analgesia es fundamental en el control de la PA grave. Se indicará analgesia intravenosa escalonada con paracetamol, metamizol, opiáceos menores y opiáceos mayores, en función de la intensidad del dolor. Se recomienda evitar el uso de AINE. La analgesia controlada por el paciente mediante perfusión continua es una buena opción cuando el dolor es particularmente intenso y en determinados postoperatorios³⁵.

Monitorización de la presión intraabdominal

En pacientes con PA grave y fallo orgánico se recomienda la monitorización de la presión intraabdominal (PIA) como indicador pronóstico y diagnóstico del síndrome compartimental abdominal³⁴. Se considera hipertensión intraabdominal (HIA) una $PIA \geq 12$ mm Hg y síndrome compartimental abdominal (SCA) una $PIA \geq 20$ mm Hg con aparición de un nuevo fallo de órgano. El SCA se da en situaciones excepcionales y se tendría que valorar de forma multidisciplinaria su tratamiento descompresivo en casos seleccionados^{29,36}.

Criterios de ingreso en el área de medicina intensiva

Las PA que presenten cualquiera de estos 2 criterios son tributarias de ingreso en una unidad de medicina intensiva²⁹:

- Las PA que presenten, en cualquier momento de su evolución, cualquier disfunción orgánica (≥ 1 fallo orgánico) transitorio o persistente, y/o infección pancreática asociada.
- Las PA que se presenten con algún dato, signo o síntoma asociado a pronóstico desfavorable, llamados *signos de alarma* (≥ 1) (son candidatos a valorar el ingreso en el área de semicríticos):
 - Clínicos: edad avanzada (> 70 años), obesidad ($IMC > 30$), defensa abdominal, derrame pleural, alteración de la consciencia.

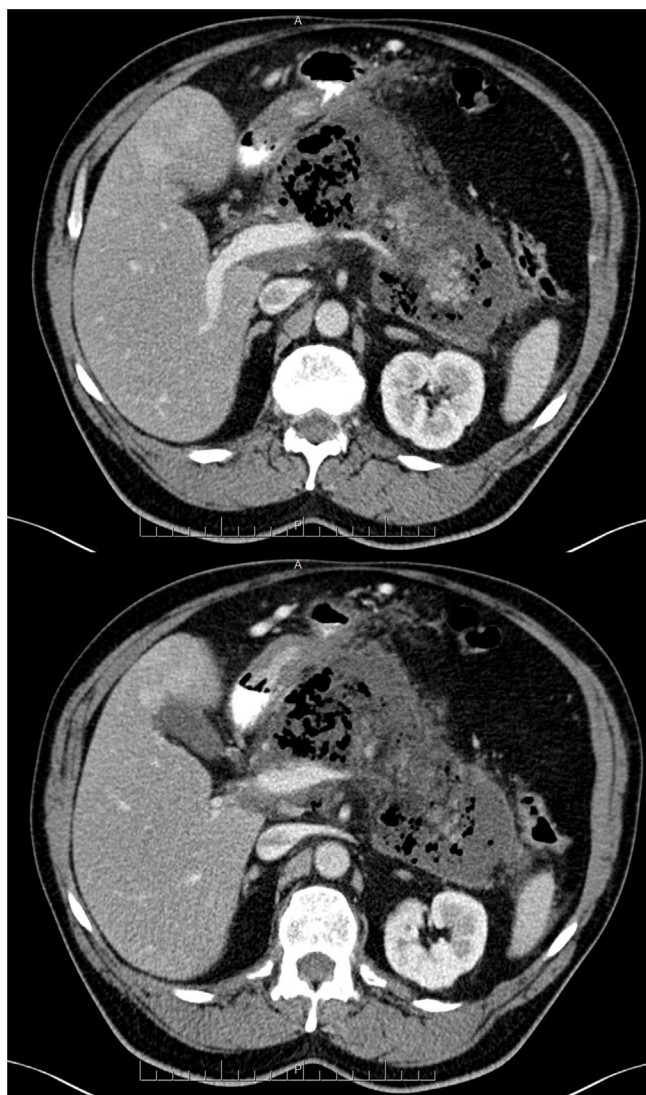


Figura 9 PA necrosante con gas.

- Analíticos: proteína C reactiva (PCR) > 150 mg/l o elevación progresiva en 48 h, hematocrito > 44%, procalcitonina > 0,5 ng/ml en las primeras 24 h.
- Radiológicos: derrame pleural, líquido libre peritoneal.
- Escalas pronósticas: APACHE II > 8, APACHE-O > 6; Ranson-Glasgow > 3.

Soporte nutricional

Tendríamos que plantearlo en los pacientes que no pudiesen cubrir las necesidades nutricionales en un período de 7 días. Los objetivos del soporte nutricional son prevenir y tratar la malnutrición, modular la respuesta inflamatoria y prevenir el desarrollo de infecciones sistémicas.

Pancreatitis aguda leve

El dolor abdominal acostumbra a ceder en pocos días y la reingesta oral se hará pronto, motivo por el cual la repercusión en el estado nutricional es mínima y no es necesario un soporte extraordinario. Comenzaremos la dieta por vía oral tan pronto como sea posible, cuando disminuya el dolor

y mejoren los parámetros inflamatorios (pero no hace falta esperar la normalización de amilasa/lipasa). La dieta puede ser normal con < 30% de calorías en lípidos y puede iniciarse con una comida sólida completa^{28,37}.

Pancreatitis aguda grave

Los pacientes con PA grave necesitan un soporte nutricional precoz. La suplementación por vía enteral (mediante sonda nasoyeyunal o nasogástrica) es mejor que por vía parenteral total porque disminuye las infecciones sistémicas, el fallo multiorgánico, la necesidad de intervención quirúrgica y la mortalidad. La sonda nasogástrica ha demostrado recientemente que es una vía tan segura como la nasoyeyunal y su colocación es más fácil. Cuando la tolerancia no sea buena se ha de plantear la utilización de la nasoyeyunal. La formulación utilizada puede ser tanto elemental como polimérica, ya que ambas ofrecen las mismas ventajas y resultados. La nutrición parenteral total se reservará para los pacientes que precisen soporte nutricional y que no toleren la vía de alimentación con sonda nasoyeyunal o en los que esté contraindicada (obstrucción intestinal, íleo paralítico completo, HIA)³⁸⁻⁴⁰.

Tratamiento de las complicaciones locales

Uso de antibióticos

La administración de antibióticos de forma profiláctica no se ha demostrado que prevenga las complicaciones infecciosas ni la mortalidad de la PA grave^{5,28,29}. Tampoco se recomienda la profilaxis antifúngica ni la descontaminación intestinal selectiva. Únicamente está justificado el uso de antibióticos de forma empírica en pacientes con fallo orgánico y alta sospecha de infección, y en espera de cultivos de la necrosis. En caso de cultivos negativos la recomendación sería suspender el tratamiento antibiótico, ya que no aporta beneficios y puede provocar la aparición de infección por hongos, si bien debería consensuarse esta actuación de forma multidisciplinar y valorar la conveniencia de repetir los cultivos, si se cree necesario.

Necrosis estéril

La necrosis pancreática estéril no es tributaria de tratamiento intervencionista dada la morbimortalidad secundaria a la manipulación^{41,42}. Puede estar indicada una actuación en caso de presentar clínica de vómitos o intolerancia alimentaria por oclusión digestiva, colestasis por compresión de la vía biliar o por dolor/malestar persistente (> 8 semanas del inicio del cuadro). En general estas complicaciones aparecen más allá de los 2 meses y actuar lo más tardíamente ha de ser un objetivo prioritario. En caso de fallo orgánico persistente sin infección y con parámetros de HIA podría estar indicada una descompresión abdominal. Este punto es controvertido y está en debate actualmente.

Necrosis infectada

A los pacientes con PA que presenten fallo orgánico u otros signos o síntomas de mala evolución se les debe

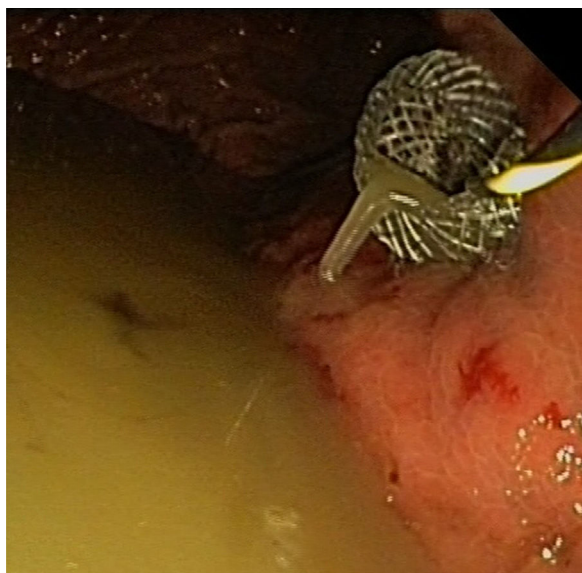


Figura 10 Necrosectomía endoscópica guiada por USE. Extremo proximal de la prótesis metálica totalmente cubierta específica para drenajes transmurales (10 mm; AXIOS™, Xlumen) con cavidad gástrica conteniendo líquido denso.

realizar una búsqueda exhaustiva de infección de la necrosis. Es recomendable que ingresen en unidades de críticos. La confirmación de infección se hará por punción percutánea guiada por ecografía o TC o indirectamente por la presencia de gas en la TC^{43,44}.

El tipo de tratamiento tendrá que ser individualizado dependiendo de la situación clínica del paciente y de la localización de la necrosis. Se aconseja demorar el tratamiento quirúrgico de la necrosis pancreática más allá de las 4-6 semanas si la situación clínica del paciente lo permite, ya que se encuentra más definida y es más fácil y eficaz su retirada. Además, se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico durante las primeras 2 semanas comporta una mortalidad más elevada, por lo que es preferible la estrategia de tratamiento secuencial (*step-up approach*) y la demora de la cirugía⁴⁵⁻⁴⁷. Así pues, en casos seleccionados de infección de necrosis sin fallo orgánico y sin colecciones se puede plantear tratamiento antibiótico intravenoso de amplio espectro (carbapenémicos) como única medida. Después se colocarían drenajes de las colecciones por vía percutánea dirigidos radiológicamente o por vía endoscópica (fig. 10), Y finalmente se podría realizar, si es necesario, un desbridamiento quirúrgico más amplio (laparoscópico, *videoscopic assisted retroperitoneal debridement* [VARD], o retroperitoneoscopia)^{45,48,49}. La necrosectomía abierta con lavado continuo aún es la técnica indicada en infección pancreática y fallo multiorgánico persistente o en caso de fracaso de las técnicas percutánea o endoscópica.

Pseudoquiste

La mayoría de las colecciones agudas fluidas peripancreáticas se resuelven espontáneamente o persisten encapsuladas con un tamaño más reducido y asintomáticas. Las indicaciones para tratarlas son cuando son sintomáticas o cuando se complican. El tamaño no es una indicación de

tratamiento por sí misma. Las complicaciones que pueden presentar son dolor, compresión de la vía biliar, vómitos por compresión gastroduodenal y trombosis venosa del eje espleno-mesentérico-portal. El estudio anatómico del Wirsung y su relación con el pseudoquiste es muy importante en el momento de plantear un posible tratamiento. En caso de comunicación del pseudoquiste con el Wirsung estaría indicada una derivación interna.

Disrupción ductal

La rotura del Wirsung es una complicación frecuente después de una PA grave, sobre todo cuando hay necrosis pancreática. El diagnóstico se puede hacer con TC o mejor con colangioRM. Esta complicación puede dificultar el tratamiento de una necrosis capsulada. La CPRE es una herramienta válida para el tratamiento con la colocación de una prótesis pancreática que salve una disrupción, pero ha de ser de corta longitud, y se ha de considerar que la posible infección de la necrosis pueda complicar el proceso.

Complicaciones vasculares peripancreáticas

Las trombosis venosas esplénica y mesentérica no son infrecuentes en la PA necrosante. Habitualmente son asintomáticas y crean circulación colateral. En la TC con contraste se ve una hipertrofia de la arcada de las venas gastroepiploicas. El riesgo de hemorragia por varices gástricas es muy bajo, y no se recomienda ni esplenectomía profiláctica ni tratamiento con bloqueadores beta. No está recomendada la descoagulación como tratamiento de la trombosis.

Los pseudoaneurismas arteriales son complicaciones poco frecuentes, pero graves en relación con la PA, ya que si se produce una rotura tienen una alta mortalidad. En casos de pseudoaneurismas, el abordaje recomendado es por radiología intervencionista con la embolización o la colocación de prótesis endovasculares.

Indicaciones y técnicas de drenaje

Indicaciones

Las indicaciones para drenar las colecciones en las PA son:

- Sospecha clínica o documentada de necrosis infectada con deterioro clínico.
- Necrosis estéril con obstrucción digestiva o biliar, síntomas persistentes (> 8 semanas), disrupción ductal con síntomas persistentes y colecciones.

Técnicas de drenaje

- Drenaje percutáneo (preferentemente retroperitoneal), según la localización de la necrosis. Siempre dirigido bajo control radiológico y colocación de *pig-tail* del máximo grosor posible. Pensar que a veces se requieren más drenajes y la posibilidad de hacer lavados y después puede desbridar con retroperitoneoscopia.
- Drenaje/desbridamiento endoscópico guiado por ecoendoscopia. Esta posibilidad requiere de un endoscopista

especializado y del material adecuado. La distancia entre la pared digestiva y la colección necrótica no ha de ser superior a 1 cm y se ha de vigilar la vascularización parietal. Permite retirar todo el material necrótico a través del tubo digestivo mediante el uso de prótesis transmural y se requieren diversas sesiones en caso de realizar necrosectomía. Esta puede ser por irrigación de suero fisiológico, mecánica o mixta, a través de la ostomía creada previamente.

- Cirugía mínimamente invasiva: abordaje por retroperitoneoscopia o laparoscopia transperitoneal.
- Cirugía abierta: en caso de fracaso de los anteriores o deterioramiento orgánico progresivo a pesar de los tratamientos anteriores.

Es importante tener en cuenta que, en muchas ocasiones, el tratamiento ha de ser personalizado y la actuación dependerá de la situación clínica del paciente, la localización de la necrosis y el momento evolutivo en que se encuentre el paciente. También se ha de tener en cuenta que en caso de PA compleja (moderadamente grave o grave) estos pacientes deberían ser trasladados a un centro de referencia con experiencia en el tratamiento de PA y con disponibilidad de cirujanos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, microbiólogos, digestólogos y endoscopistas.

Papel de la colangiografía retrógrada endoscópica y la esfinterotomía endoscópica en la pancreatitis aguda biliar

La combinación entre la CPRE y la esfinterotomía endoscópica (EE) es una técnica que permite eliminar con facilidad las litiasis localizadas en el colédoco.

La CPRE + EE urgente (< 24-72 h) está indicada ante toda PA biliar con signos de colangitis aguda^{50,51} y se ha de valorar, de forma preferente, en caso de ictericia por obstrucción de la vía biliar.

La CPRE precoz no es necesaria en la mayoría de pacientes con PA biliar sin evidencia clínica ni analítica de obstrucción de la vía biliar^{5,52-56}.

Otras indicaciones de la CPRE incluyen pacientes con obstrucción del conducto biliar común (cálculo visible en las pruebas de imagen), con dilatación del conducto biliar común, o el incremento analítico de las enzimas hepáticas de colestasis sin colangitis, en este caso debe intentar ser investigada la causa de este incremento por otras técnicas de imagen menos cruentas como ecografía transabdominal, CPRM o USE antes de plantear la CPRE.

La CPRE + EE electiva se puede considerar en pacientes con una obstrucción manifiesta del colédoco, o como una alternativa a la colecistectomía como profilaxis de nuevos episodios de PA biliar en pacientes con alto riesgo quirúrgico o cuando se detecten cálculos coledocales posteriormente a la colecistectomía⁵⁷.

Prevención de la pancreatitis aguda poscolangiografía retrógrada endoscópica

La pancreatitis es la complicación más frecuente de la CPRE (2-9% según las series). La administración de 100 mg

de diclofenaco o 100 mg de indometacina por vía rectal, antes o inmediatamente después de la CPRE, se ha demostrado claramente efectiva y segura para reducir la incidencia y gravedad de las pancreatitis post-CPRE, tanto en pacientes no seleccionados como en aquellos con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis⁵⁸.

La colocación de una prótesis pancreática plástica también se ha demostrado claramente efectiva, especialmente en los pacientes con factores de riesgo⁵⁹, pero presenta más inconvenientes que la prevención farmacológica (dificultad técnica en conductos pancreáticos tortuosos, dependiendo de la experiencia del endoscopista, necesidad de retirada de la prótesis). Aunque no hay estudios que demuestren la eficacia de las prótesis en los pacientes que reciben AINE, sí que hay evidencia de que los AINE son eficaces en los pacientes en los que se coloca una prótesis con el mismo propósito. Futuros estudios han de demostrar en qué grupos de riesgo las prótesis plásticas pueden ser una segunda medida profiláctica que reduzca aún más el riesgo de desarrollar pancreatitis.

Por lo tanto, si no hay una contraindicación (sangrado gastrointestinal reciente, insuficiencia renal o alergia a los AINE), se recomienda la administración de indometacina o diclofenaco rectal a todos los pacientes a los que se practique una CPRE. Se deja como una opción razonable adicional la colocación de una prótesis plástica en aquellos pacientes con elevado riesgo para desarrollar una pancreatitis post-CPRE (sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, canulación dificultosa, manipulación del conducto pancreático, esfinterotomía pancreática, esfinterotomía con *precut*, dilatación papilar, pancreatitis post-CPRE previa y ampulectomía).

Tratamiento después del episodio de pancreatitis aguda

Factores a considerar postalta

Las complicaciones derivadas de una PA pueden afectar la recuperación del paciente durante su convalecencia inmediata (primeros meses después del episodio agudo), pero también pueden comprometer su salud de forma permanente. Por este motivo es necesario tener en cuenta diferentes factores en el seguimiento y tratamiento de un paciente después de ser dado de alta. Se deben vigilar la persistencia o reaparición de síntomas como el dolor, la plenitud precoz, las náuseas y los vómitos, porque pueden indicar la existencia de una complicación local. En este caso es necesario realizar una nueva prueba de imagen (TC o RM abdominales)⁶⁰.

Prevención secundaria

En general, entre un 16,5% y un 25% de pacientes pueden sufrir otro episodio de PA en los primeros años posteriores al primer evento, pero este riesgo varía en función de la causa^{5,61,62}. Hay diferentes estrategias para prevenir la recaída de la enfermedad teniendo en cuenta la etiología:

- En caso de origen biliar, si la PA ha sido leve, se recomienda practicar una colecistectomía de forma precoz, ya que el riesgo de reingreso por nuevas complicaciones biliares (PA, colecistitis aguda y cólicos biliares) alcanza hasta el 18% de media en las primeras 6 semanas. Hacerlo durante el mismo ingreso es seguro. Si la PA ha sido grave y hay necrosis u otras complicaciones locales se puede aplazar la colecistectomía hasta decidir cuál será el mejor tratamiento en conjunto. Hay que tener en cuenta que haber practicado una CPRE con esfinterotomía disminuye el riesgo de una nueva pancreatitis antes de la colecistectomía, pero no de otras complicaciones biliares^{5,28,63,64}.
- En caso de origen tóxico por alcohol es indispensable conseguir la abstinencia para prevenir recaídas^{60,61,65}. Se puede valorar derivar a consultas específicas en adicciones para adecuar la intervención. En el caso del tabaco, que cada vez está más claro que es un factor de riesgo muy importante e independiente de PA no biliar, también se ha demostrado que abandonar su consumo disminuye el riesgo de recaída⁶⁶.
- En caso de hipertrigliceridemia y de hipercalcemia hay que administrar el tratamiento adecuado y en caso de origen farmacológico hay que aconsejar suspender las medicaciones que hayan podido haber estado relacionadas.

Insuficiencia pancreática exocrina y endocrina

Después de una PA, independientemente de la causa, a menudo se afectan las funciones tanto exocrina como endocrina del páncreas. Entre un 12 y un 65% de pacientes con PA, en función de la gravedad, pueden presentar insuficiencia pancreática exocrina de forma precoz. Sobre todo si existe necrosis pancreática, después de necrosectomía quirúrgica y si hay obstrucción ductal^{60-62,67}; puede recuperarse con el tiempo, pero si el estado nutricional del paciente está afectado y se evidencia una disfunción exocrina, por ejemplo mediante una determinación de elastasa fecal disminuida o con otros test, hay que aconsejar tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas orales durante el periodo de recuperación^{60,61,68,69}. La dosis recomendada es de 40.000-50.000 U de lipasa con cada comida principal (desayuno, comida y cena) y la mitad con el resto. Las cápsulas se toman durante la ingesta o al final y sin masticarlas⁶⁹.

La disfunción endocrina aparece en aproximadamente un 35-40% de pacientes después de una PA^{60,61}. No parece que se relacione con la gravedad del episodio (se han publicado resultados contradictorios), pero sí aparece más frecuentemente después de haber necesitado intervención quirúrgica (aunque también aparece en pacientes no intervenidos) y en caso de obesidad, hiperlipidemia y síntomas previos de diabetes^{60-62,70-72}. Puede prolongarse durante años. Es necesario, pues, medir el nivel de glucemia basal y de hemoglobina glucosilada y hacer otros estudios, si procede, para descartar una diabetes mellitus tipo 3c (o pancreatogénica) después de una PA y plantear tratamiento específico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peery AE, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal diseases in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179-87.
2. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252-61.
3. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379-400.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut*. 2013;62:102-11.
5. Working group IAP/APA acute pancreatitis guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13 4 Suppl 2:e1-15.
6. Navarro S, Amador J, Argüello L, Ayuso C, Boadas J, de las Heras G, et al. Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el tratamiento de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:366-87.
7. Edward L. Bradley III A. Clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128:586-90.
8. Dellinger EP, Forsmark CE, Luyer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875-80.
9. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:311-6.
10. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2009;169:1035-45.
11. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2005;54:510-4.
12. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: An evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:648-61.
13. Tummala P, Tariq SH, Chibnall JT, Agarwal B. Clinical predictors of pancreatic carcinoma causing acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42:108-13.
14. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Mudana V, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;142:1476-82.
15. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33:336-44.
16. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis. *Pancreatol*. 2006;6:206-9.
17. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738-44.
18. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1340-4.

19. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI, Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg.* 2013;2013:367581.
20. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:164–70.
21. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:612–9.
22. Gornatowski IP, Xiaodong X, Ghaneh P, Halloran C, Ravaty M, Larie B, et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14:333–46.
23. Wilcox CM, Varadarajulu S, Eloubeidi M. Role of endoscopic evaluation in idiopathic pancreatitis: A systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:1037–45.
24. Thevenot A, Bournet B, Otal P, Canevet G, Moreau J, Buscail L. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58:2361–8.
25. Zaheer A, Singh VK, Qureshi RO, Fishman EK. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: Updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging.* 2013;38:125–36.
26. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: The role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol.* 2011;66:164–75.
27. Ruedi FT. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: Its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262:751–64.
28. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400–15.
29. Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, et al. SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. *Med Intensiva.* 2013;37:163–79.
30. De Madaria E, Soler-Sala E, Sánchez-Payá J, López-Font I, Martínez J, Gómez-Escobar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis; a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1843–50.
31. De Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Bu W, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:997–1002.
32. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Gerlach H, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–222.
33. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1070–6.
34. Takeda K, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: Medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:42–7.
35. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368–83.
36. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue Parr M, de Waele J, Balogh Z, et al. Results from the International conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32:1722–32.
37. Jacobson BC, Vandr Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:946–51.
38. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:264–9.
39. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis II (APACHE $\geq$ 6). *Pancreatol.* 2003;3:406–13.
40. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: Total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2012;51:523–30.
41. Ashley SW. Sterile pancreatic necrosis: Is operation necessary? *J Am Coll Surg.* 1995;181:363–4.
42. Busquets J, Fabregat J, Pelaez N, Millan M, Secanella L, Garcia-Borobia F, et al. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: Importance of peripancreatic tissue and fluid infection. *Pancreas.* 2013;42:285–92.
43. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1256–64.
44. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg.* 1998;85:179–84.
45. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1491–502.
46. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:481–7.
47. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173:71–5.
48. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, et al. Minimally invasive “step-up approach” versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): Design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. *BMC Surg.* 2006;6:6.
49. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Llamas C, Fuster M, Fernandez JA, et al. Translumbar retroperitoneal endoscopy: an alternative in the follow-up and management of drained infected pancreatic necrosis. *Arch Surg.* 2005;140:952–5.
50. Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, Chinellato AV, Pellegrini CA. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesion of acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 1997;183:499–504.
51. Oria A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. A randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007;245:10–7.
52. Rünzi M, Saluja A, Lerch MM, Dawra R, Nishino H, Steer ML. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: An experimental study in the opossum. *Gastroenterology.* 1993;105:157.
53. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med.* 1993;328:228.
54. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Heijden GJ, van Erpecum KJ, Gooszen HG. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in

- acute biliary pancreatitis without cholangitis: A meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2008;247:250.
55. Moretti A, Papi C, Aratari A, Festa V, Tanga M, Koch M, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2008;40:379.
 56. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD009779.
 57. Vege SS, Whitcomb DC, Grover S. Management of acute pancreatitis. Uptodate gen 7. *PLoS ONE.* 2014;9:e92922.
 58. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava A, Sort P, Llaó J, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;27:e92922.
 59. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: An updated meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2014;49:343–55.
 60. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part II: Approach to follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:417–22.
 61. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144:1272–81.
 62. Sand J, Nordback I. Acute pancreatitis: Risk of recurrence and late consequences of the disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:470–7.
 63. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al., Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: A systematic review. *Ann Surg.* 2012;255:860–6.
 64. Hwang SS, Li BH, Haigh PI. Gallstone pancreatitis without cholecistectomy. *JAMA Surg.* 2013;148:867–72.
 65. Nikkola J, Rätty S, Laukkanen J, Seppänen H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, et al. Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction. *Alcohol.* 2013;48:483–6.
 66. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: A prospective population-based study. *Gut.* 2012;61:262–7.
 67. Xu Y, Wu D, Zeng Y, Wang X. Pancreatic exocrine function and morphology following an episode of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2012;41:922–7.
 68. Kahl S, Schütte K, Glasbrenner B, Mayerle J, Simon P, Henniges F, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: A randomized, double-blind parallel-group study. *J Pancreas (online).* 2014;15:165–74.
 69. Falconi M, Frulloni L. The Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7930–46.
 70. Andersson B, Pendse ML, Andersson R. Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4944–51.
 71. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40:1006–11.
 72. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63:818–31.