

PANCREATITIS AGUDA.

*Dr. Alfredo Scelza
Clínica Quirúrgica 3
Prof. Oscar Balboa
Hospital Maciel*

Herophilus 300 AC descubrimiento del Pancreas.

Andreas Vesalius en 1541 realiza la primera ilustración del páncreas.

En 1642 Johan Wirsung describe el conducto que lleva su nombre.

Abraham Vater describe la papila duodenal en 1720.

Alexander Danilevsky en 1862 descubre la tripsina.

Wilhelm Kühne en 1867 la aísla y nombra la principal proteína digestiva del páncreas la “tripsina” y acuñó el término enzima.

Rudolf Heidenhaim descubrió y publicó en 1875 el ciclo secretorio de la célula acinar pancreática.

W. Balfour en 1882 describió la necrosis grasa intrabdominal, siendo Robert Langerhans quien la relacionó a la pancreatitis.

La primera descripción de la enfermedad se le atribuye a Reginal Fitz en 1889.

Hans Chiari en 1896 observó durante autopsias la ocurrencia frecuente de necrosis pancreática, interpretándola como una autodigestión sugiriendo que la misma era la clave para comprender la pancreatitis aguda y crónica.

La primera cirugía “terapéutica” en la pancreatitis aguda fue realizada en 1894 por W. Korte en Berlín.

Bernard Riedel realiza la clásica descripción de esta enfermedad en 1896.

“... most terrible of all calamities that occur in connection with abdominal viscera. The suddenness of its onset, the illimitable agony which accompanies it, and the mortality attendant upon it render it the most formidable of catastrophes”

“ ... la más terrible de todas las calamidades que pueden ocurrir en relación con las vísceras abdominales. Lo repentino de su inicio, la agonía ilimitable que la acompaña y la gran mortalidad hacen que sea la más formidable de las catástrofes ...”

B. Moynihan 1925

Definición:

Proceso inflamatorio agudo del páncreas reversible que puede comprometer por contigüidad estructuras vecinas e incluso desencadenar disfunción de órganos y sistemas distantes.

Incidencia:

Es difícil de determinar ya que gran cantidad de pacientes con pancreatitis no consultan y además porque los criterios diagnósticos y los reportes varían de un país a otro así como de una institución a otra.

En estudio clasico de Bockus 1955 en 94 pacientes ingresados con pancreatitis aguda el diagnostico al ingreso fue erroneo en el 43 %.

El rango va de 53.8 a 238 casos por millón de población cada año.

Incidencia de 2,7 cada 100.000 en pacientes menores de 15 años, aumentando en 100 veces para el rango 15-44 años y de 200 veces en mayores de 65 años.

En series de autopsias no seleccionadas varia de 0,14 a 1,3 % (promedio 0,31 %).

No hay cifras actuales nacionales.

En EEUU se ha constatado un aumento de la incidencia en los últimos años.

4 casos cada 10.000 habitantes.

De 45.000 a 250.000 casos anuales. Se registran 5.000 nuevos casos anuales.

En 1987 hubieron 108.000 hospitalizaciones por esta causa sin incluir los registros hospitalarios de los veteranos de guerra.

Para 1997 se registraron 185.000 casos.

Puede ocurrir a cualquier edad pero su mayor frecuencia es entre 30-70 años.

Cuando su causa es alcoholica su edad promedio es entre 30-40 años en cambio en la litiasica se presenta entre 40-60 años.

La frecuencia en ambos exos es aproximadamente similar, variando segun la etiologia, siendo mayor la frecuencia en el sexo masculino cuando el origen es alcoholica pero la litiasica es mas frecuente en la mujer.

En cuanto a la raza es de tres veces mayor la incidencia en los afroamericanos que en la poblacion blanca no sabiendose bien la causa.

La incidencia en pacientes con SIDA es del 4-22 % fundamentalmente de causa infecciosa.

La estadia hospitalaria promedio en EEUU en esta patologia es de 5,5 dias.

Mortalidad:

Global del 10 %.

Pancreatitis Alcoholica- mortalidad global del 10 %.

Pancreatitis Litiasica- mortalidad del 10 al 25 %.

Etiopatogenia:

Factores de riesgo: ingesta de alcohol, malnutricion y obesidad.

80 % de todos los casos asociados a la litiasis biliar y a la ingesta de etanol.

Asociación clinica con Pancreatitis Aguda de revisiones internacionales.

Pais	Pacientes	Litiasis Biliar %	Alcohol %	Idiopatica %	Otras %
EE.UU	7,147	28	53	8	11
Gran Bretaña	1,539	52	7	34	7
Alemania	279	51	22	24	3

Francia	294	34	33	-	-
Suecia	207	48	21	15	16
Dinamarca	163	33	42	21	29
India	42	17	23	31	29
Hong Kong	483	41	10	39	10

Fisiopatología Acinar.

Las células acinares pancreáticas secretan isoenzimas de tres tipos: amilasas, lipasas y proteasas. Estas enzimas incluyen: amilasa, lipasa, tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa A y B, ribonucleasa, deoxyribonucleasa, proelastasa e inhibidor de la tripsina. Este grupo de enzimas no se secreta en un rango fijo, dependiendo del estímulo de nutrientes específicos lo cual puede determinar el aumento de algunas de ellas.

Los cambios en la dieta pueden también alterar las cantidades secretadas de estas enzimas.

Cuando la secreción de una de estas enzimas no es suficiente o está alterada se producen alteraciones en el proceso de la digestión y mala absorción. La secreción enzimática es regulada principalmente a través de factores neurohormonales. La hormona entérica Colecistoquinina es el regulador predominante y estimulador de las células acinares a través de receptores de unión de membrana. Los efectores intracelulares son el Calcio y el Diacilglicerol. La Acetilcolina es un estimulador potente de la célula acinar cuando es secretado desde las fibras postganglionar del plexo pancreático y actúa en sinergismo junto con la Colecistoquinina potenciando la secreción acinar. La Secretina y el VIP son estimuladores débiles de la secreción acinar pero potencian el efecto de la Colecistoquinina sobre ella.

La secreción acinar (función exocrina) también es influenciada por las hormonas secretadas a nivel de los islotes de Langerhans (función endocrina) a través del sistema insuloacinar portal.

Las enzimas se sintetizan a nivel del Retículo Endoplásmico de la célula acinar y se almacenan en los gránulos de zimógeno. Siendo liberados desde la porción apical de la célula acinar hacia la luz del acino siendo luego transportados hacia el lumen duodenal donde las enzimas son activadas.

Causas de Pancreatitis

Litiasis Biliar	40 %
Alcohol	30 %
Idiopática	15 %
Metabólica (Hiperlipidemia-Hipercalcemia-Fibrosis Quística)	5 %
Lesiones Anatómicas o Funcionales (Pancreas Divisum, Estenosis o Tumores Ductales, Obstrucción Ampular, Disfunción del Esfínter de Oddi)	< 5 %
Agravio Mecánico (Trauma Abdominal Romo, Lesión Intraoperatoria, Colangioendoscopia retrógrada)	< 5 %
Drogas (Azatioprina, Diuréticos Tiazídicos, Pentamidina, DDI, Sulfonamidas, Corticoides, Furosemide)	< 5 %
Infecciones y Toxinas (Paperas, Hepatitis Viral, CMV, Ascaris, Veneno Escorpión, Insecticidas Anticolinesterasa)	< 5 %
Isquemia (Cirugía Cardíaca, Vasculitis)	Raro

Hereditario	Raro
Miscelánea (Injuria cerebral, Carreras de Larga Distancia)	CaseReport

Pancreatitis en enfermedades sistemicas

Conectivopatias	Vasculitis	Granulomatosis	Pancreatitis eosinofilicas
Lupus Eritematoso Sistemico Sindrome Antifosfolipidico Sindrome de Sjogren Esclerosis Sistemica Artritis Reumatoidea	Periarteritis Nodosa Sindrome de Churg y Srauss Embolizacion multiple por cristales de colesterol Sindrome de Kawasaki Arteritis Temporal Granulomatosis de Wegener Purpura de Schonlein- Henoch Enfermedad de Behcet	Sarcoidosis Enfermedad de Crohn Cirrosis Biliar primaria	Gastroenteritis Eosinofilica Sindrome hipereosinofilico Idiopatico Lipodistrofia Parcial

Etiopatogenia :

Aunque la litiasis biliar es la principal causa de pancreatitis aguda a nivel mundial solo del 1 al 8 % de los pacientes con litiasis biliar desarrollan esta enfermedad.

De la Pancreatitis Aguda Litiasica se plantean 3 teorías.

Teoría del Canal Común.

En **1900 Eugene Opie** desarrollo la primera hipótesis basada en la evidencia sobre la patogénesis de la pancreatitis litiasica. Este patólogo del Jhons Hopkins Hospital en la era de Halsted encontró en estudios postmortem cálculos impactados en la ampolla de Vater, realizando la conjetura que esta obstrucción comprometía tanto el ducto biliar como al pancreatico, permitiendo el reflujo de la bilis hacia el Páncreas.

Varios autores posteriores demostraron que esta situación se daba en un pequeño número de casos, por lo tanto esta teoría no fue ampliamente aceptada.

Trapnell testió la teoría de **Opie** y determinó que en la mitad de los pacientes no existía un canal común por lo tanto el reflujo biliar no era posible.

Pero se comprobó que los pacientes con pancreatitis tienen una mayor incidencia de canal común que los pacientes sin pancreatitis (Jones, Armstrong). Mas aún el reflujo biliopancreatico en los colangiogramas es mas frecuente en los pacientes con pancreatitis aguda litiasica que en aquellos con litiasis coledociana no complicada (Taylor, Kelly).

Teoria Obstructiva.

En 1974 **Acosta** (Argentino) reportó la recolección en 34 pacientes de 36 con pancreatitis litiasica, de cálculos en las materias fecales mediante tamizado de las mismas, recogiendo cálculos en el 94 % a diferencia de solo el 8 % en pacientes con patología biliar sintomática pero sin pancreatitis.

Planteando que la migración calculosa a través de la ampolla de Vater produciría obstrucciones intermitentes, que determinarían hipertensión ductal pancreática con daño celular por activación enzimática intraglandular.

Teoría del Reflujo.

Otros autores han planteado que la pancreatitis litiasica se produciría por un esfínter patuloso que permitiría el reflujo de las enzimas pancreáticas activadas desde el duodeno hacia el ducto pancreático después del pasaje de un cálculo.

Elementos de las tres teorías parecen posibles.

Hoy en día según los datos actuales se piensa que la pancreatitis aguda es causada por un bloqueo continuo o intermitente de la Ampolla de Vater por cálculos que migran, los cuales en su gran mayoría pasan al duodeno y son excretados

La morfología de la litiasis así como su número son dos factores fundamentales asociados al desarrollo de la pancreatitis aguda.

En un estudio prospectivo de Armstrong en 769 pacientes operados por colelitiasis encuentra una incidencia de pancreatitis asociada a la litiasis del 7,7 %.

Factores asociados a la pancreatitis litiasica

Gran número de cálculos

Cálculos de pequeño tamaño

Conducto cístico y coledociano de tamaño aumentado

Presión basal aumentada a nivel del esfínter de Oddi

Ondas fásicas esfínterianas de alta amplitud

Canal pancreático biliar común y más largo

Mayor reflujo a nivel del ducto pancreático

El número de cálculos fue superior en el grupo que desarrolló la pancreatitis que del grupo control sin pancreatitis así como el tamaño de los mismos era menor en el grupo de la pancreatitis.

El conducto cístico así como el coledociano era de mayor diámetro en los pacientes con pancreatitis cuando se comparó con el grupo control.

Guelrad han demostrado que el tono basal y las ondas de presión a nivel de la ampolla son más elevadas en los pacientes con pancreatitis que en los que tienen litiasis coledociana pero no desarrollan pancreatitis.

Cetta examinó la composición de los cálculos (1421) comprobando que la incidencia mayor en la pancreatitis fue para los cálculos pigmentados 13,1 %, marrones 8,1 % y de colesterol 4,4 %.

La obstrucción más allá de las 48 horas podría predisponer a los pacientes al desarrollo de una pancreatitis más severa.

En el 78 **Acosta** planteó que los pacientes con el cálculo enclavado tendrían un desarrollo más grave según evidencias de estudios retrospectivos, siendo este tema controversial ya que **Kelly-Oria** planteaban que la severidad estaría dada por la cantidad de enzimas activadas más que por el tiempo de enclavamiento calculoso.

“Podría haber un pequeño momento de oro para la remoción temprana del calculo enclavado y evitar el desarrollo de la pancreatitis, pero ese momento seria muy temprano, tal vez aun antes de que los síntomas y signos aparezcan y el paciente sea admitido en el Hospital.”
(KELLY 1995)

Recientemente **Acosta** (1997) encontró que la duración de la obstrucción ampular fue una determinante mayor de severidad de la lesión pancreática.

Lesiones pancreáticas severas eran raras en obstrucciones inferiores a las 48 horas, pero casi todos los pacientes con obstrucciones ampulares de larga duración desarrollaban pancreatitis necrotizante.

Esto sugeriría que si hay un momento de oro o un cierto período de tiempo la desobstrucción podría cambiar el curso de la enfermedad.

Esto no implica que el curso pueda ser alterado siempre luego de la desobstrucción ampular.

Esta claro que luego de iniciada la pancreatitis aguda litiasica puede seguir un curso fulminante aun habiendo desobstruido la ampolla o luego de la migración espontánea calculosa.

Pancreatitis Alcohólica.

No fue hasta en 1917 en que el alcohol fue establecido como un importante factor patogenico por W. Symmers.

Es la responsable del 85 % de las pancreatitis crónicas en el occidente.

Durr en 1980 analizó 24 estudios europeos y americanos realizados entre 1972-1978 con un total de 3836 pacientes de los cuales el 27 % fue de origen alcohólico.

Habitualmente debuta sobre una pancreatitis crónica que ha pasado desapercibida y cuyo tiempo de evolución es muy difícil de saber. Para su diagnóstico hay que demostrar exhaustivamente que su origen no es litiasico.

Renner 1985 en estudio de necropsias en 247 pacientes fallecidos por pancreatitis aguda alcohólica solo el 53 % no mostro elementos histológicos de pancreatitis crónica.

Angelini 1984 demostro que 4 años despues de un episodio de pancreatitis aguda alcohólica las tres cuartas partes de los pacientes presentaban alteraciones morfológicas canaliculares en la pancreatografía mientras que la mitad de los mismos en el mismo periodo habia normalizado la función exocrina.

Skinazi del Servicio de Gastroenterología del hospital Beaujon de Clichy en 1995 demostro en un estudio de 122 pacientes portadores de pancreatitis aguda alcohólica recabados desde 1975 a 1993 que el 92,1 % de los pacientes presentaban elementos de pancreatitis crónica, concluyendo que la pancreatitis aguda alcohólica sin una pancreatitis crónica subyacente no existe o es extremadamente rara.

El diagnóstico se basa en el interrogatorio, los marcadores biológicos de alcoholismo, y los eventuales signos imagenológicos morfológicos de la pancreatitis crónica.

Estos signos son parenquimatosos (heterogenicidad, aspecto lobular, y presencia de microcalcificaciones) los cuales prevalecen, los signos canaliculares son (dilatación del conducto de Wirsung, calculos intracaniculares y quistes de mas de 3mm).

El examen imagenológico para su diagnóstico de mayor sensibilidad es la ecoendoscopia, la cual aumenta su rendimiento alejado del episodio agudo.

La acción tóxica del alcohol a nivel pancreático se daría en tres niveles:

1. Motricidad-

Aumenta el tono del esfínter de Oddi, altera la motilidad gastroduodenal favorece el reflujo duodenal pancreático.

2. Metabolismo Celular Pancreático.

A nivel del metabolismo celular sus metabolitos producirían citotoxicidad a nivel estructural fundamentalmente alteración de los microtubulos intracitoplasmáticos. Producción de radicales libres lo que provoca disminución de la síntesis de fosfolípidos determinando una fragilidad de la membrana. Estudios recientes a nivel de ratas demostraron que se producirían fenómenos de fusión entre los granulos de zimógeno y los lisosomas todo lo cual activaría de forma precoz e intracelular al tripsinógeno. Así como también se ha demostrado que el alcohol a nivel de la microcirculación pancreática disminuye sensiblemente el flujo sanguíneo favoreciendo la anoxia tisular.

3. Secreción-

Son la traducción de la hiperestimulación de la célula acinar por el alcohol mediante la intermediación del aumento del tono colinérgico y/o de un aumento de la sensibilidad del páncreas al estímulo hormonal.

Se produciría un aumento de la concentración de proteínas en el jugo pancreático fundamentalmente el tripsinógeno así como un aumento del rango tripsina/inhibidores de la tripsina así como de la concentración de ciertas enzimas lisosomales (catepsina B la cual activa al tripsinógeno). Alteraciones de la permeabilidad del epitelio canalicular dejando pasar macromoléculas mediante retrodifusión de enzimas activadas al intersticio.

Pancreatitis de origen metabólico.

Hiperlipidemia

Se puede ver asociada a la pancreatitis crónica alcohólica y más discutidamente al uso de anticonceptivos orales así como a la diabetes. Habitualmente son graves, en pacientes con enfermedad lipídica hereditaria y asociada a alteraciones vasculares. Se ve habitualmente en pacientes mayores de 30 años. Mayor incidencia de recurrencia. (una de cada dos).

Frederikson en 1970 realizó una clasificación de las enfermedades por aumento de los lípidos y su incidencia de pancreatitis aguda.

Tipo I	Secundaria aun exeso de quilomicrones. Hipertrigliceridemia exogena dependiente de las grasas de la ingesta. Prevalencia de pancreatitis aguda- 33 %
Tipo IV	Aumento de pre-beta-lipoproteinas (corresponden a VLDL de la sangre circulante) Es la causa mas frecuente de pancreatitis aguda de origen lipídico. Su origen es por causa endogena. Alcohol dependiente. Su prevalencia es del 20 %.
Tipo V	Reagrupa las características de los tipos I y IV. Es por

	exeso de quilomicrones y VLDL. Es una hipertrigliceridemia mayor endogena-exogena rara. Prevalencia del 30 %.
--	---

Los niveles de trigliceridos que causarian una pancreatitis aguda segun la literatura oscilan de 3,5 gr/l a 100 gr/l.

Los valores por debajo de 10 gr/l son excepcionales que causen una pancreatitis aguda.

Por lo tanto se requieren de valores de triglicéridos por encima de 1000 mg/dl, a este nivel se produciría daño de la célula acinar y de la membrana capilar.

Su incidencia disminuye cuando se bajan los niveles de trigliceridos por debajo de 5 gr/l, asi como cuando se restringe la ingesta de grasas, azucares y alcohol.

Hipercalcemia

Se ve asociada en el 1 % al hiperparatiroidismo, tambien su origen puede ser neoplasico o paraneoplasico asi como iatrogenico por tratamiento prolongado con vitamina D y en casos de nutricion artificial. Todo lo cual produciria un disbalance en el metabolismo fosfocalcico lo cual llevaria en **la hipercalcemia** a la produccion y activación de la tripsina a nivel de la célula acinar iniciando el daño celular y la necrosis tisular.

Pancreatitis Traumática

Secundaria a la Colangiografía Endoscópica Retrograda

Es una de las causas “nuevas” de pancreatitis se piensa que pueda corresponder a la toxicidad del contraste, traumatismo mecanico y termico a nivel papilar, presion energetica del contraste asi como su hiperosmolaridad todo lo que produciría acinarización.

La amilasemia aumenta en el 40 % de las veces de las colangiografias solas y en el 70 % de las wirsunografias. La frecuencia de pancreatitis es del 6 % luego de la CER y del 10 % cuando se le asocia papilotomia endoscopica.

Los estudios en base a somatostatina para la prevencion de pancreatitis post CER han tenido resultados contradictorios aunque la gran mayoría muestra que disminuira los valores de amilasemia post CER y las complicaciones.

En cuanto al octeotride el mismo no tendria buenos resultados ya que disminuye la secrecion pancreatica pero aumentaria el tono del esfinter de Oddie al contrario de la somatostatina.

Actualmente hay estudios en base a la utilizacion de gabexate (antiproteasa) como profilaxis de la pancreatitis inducida por CER.

La manometria del esfinter de Oddie puede ocasionar pancreatitis en hasta un 24 %.

El trauma romo abdominal causa pancreatitis secundariamente por disrupcion del ducto pancreatico.

Secundario a cirugia abdominal y toracica , fundamentalmente cuando se usa bypass cardiopulmonar con una incidencia en esta situacion del 0,4-7,6 % con mortalidades de hasta 10-45 %. Los factores de riesgo incluyen hipotension perioperatoria insuficiencia renal e infusion perioperatoria de cloruro de calcio.

Pancreatitis de origen Canalicular.

Son de diagnostico muy dificil.

Su origen puede deberse a las anomalias del contenido de los canales pancreaticos (pancreatitis a calculos claros, tumores intracaniculares papilares mucinosos) o de las anomalias anatomicas de los canales (pancreas divisum, pancreas anular, malformaciones del carrefour bilio-pancreatico, coledococele, diverticulos duodenales).

El pancreas divisum es una variante normal que se ve en hasta el 7-8% % de la poblacion blanca. En esta anormalidad el conducto de Wirsung (el cual drena el pancreas ventral) no se fusiona con el conducto de Santorini (que drena el pancreas dorsal) drenando uno en la papila mayor y el otro en la menor.

La combinacion del pancreas divisum con la estenosis obstructiva de la papila accesoria ha sido propuesta como mecanismo en la cual esta anomalia produce pancreatitis. Esto se cree debido a estudios randomizados que demuestran que la colocacion de stents en la papila accesoria interrumpe los ciclos de ataques recurrentes en los pacientes portadores de pancreas divisum.

Dentro de este grupo se encuentra tambien las pancreatitis agudas por disfuncion del esfinter de Oddi cuyo diagnostico es mas dificil aun. Sabiendo que frecuentemente son causa de pancreatitis aguda recidivante. Se define como una presion fija o intermitente de mas de 40 mmhg medida endoscopicamente.

Todos estos diagnosticos reposan sobre los estudios morfologicos siendo el estudio mas sensible la pancreatografia endoscopica retrograda pero cuyas indicaciones actualmente estan disminuyendo debido a un mejor examen por su mayor sensibilidad y especificidad ademas de no ser invasivo como es la pancreatografia por resonancia magnetica aunque aun se encuentra en evaluacion.

Sabiendo que los estudios diagnosticos como la CER/PE y la manometria pueden ocasionar una pancreatitis iatrogenica.

Las pancreatitis agudas de origen tumoral pueden producirse tanto en los tumores benignos como malignos, primitivos o metastasicos pulmon-mama (mas raros) y su mayor frecuencia son los de localizacion papilar y los de compromiso canalicular.

Sabiendo que los adenocarcinomas que se manifiestan por una pancreatitis aguda (3 %) tienen un pronostico diferente de los que se expresan de forma clasica.

Drogas asociadas con Pancreatitis.

Asociacion definitiva	Probable asociacion	Posible asociacion
Azatropina-----INCIDENCIA 3-5 % 6-mercaptopurina--INCIDENCIA 3-5 % Asparaginasa Pentamidine Didanosine-----INCIDENCIA > 23 %	Acido Valproico Furosemide Hidroclorotiazida Sulfonamidas Tetraciclinas Estrogenos Sulfasalazine Sobredosis de Paracetamol Sobredosis Ergotamina	Corticoesteroides Ciclosporina Metronidazol Eritromicina Piroxicam Cimetidina Metolazone Methyldopa Acido 5'- Aminosalicilico

De causa infecciosa.

En Kashmir, India la ascariasis (la infección helmíntica más común a nivel mundial) es la segunda causa de pancreatitis. La cual resulta de la migración del parásito a través de los ductos biliares y pancreáticos.

Las paperas, virus coxsackie, hepatitis A, B, no A no B y citomegalovirus son las infecciones virales más frecuentes.

En el paciente con SIDA la principal causa es la infecciosa (2/3) siendo los principales agentes el citomegalovirus, cryptococo, toxoplasma gondii, cryptosporidium, mycobacterium tuberculosis y complejo M. avium

Pancreatitis en Niños.

Es una entidad poco frecuente pero a sido reportada en niños de hasta un mes de vida. Las causas de la misma difieren de los adultos.

El trauma es la principal etiología 20 % , incluyendo el abuso, las idiopáticas 20%, enfermedad biliar 17 % , drogas 15 % , infecciones 10 % , anomalías congénitas (pancreas divisum, quiste coledociano, quistes ductales pancreáticos, quistes de duplicación gástrica) 6 % y misceláneas 11 % .

La fibrosis quística y el síndrome de Reye's causan pancreatitis solo en los niños.

Fisiopatología :

Todas las causas de pancreatitis producirían un patrón similar de enfermedad, dependiendo la severidad de la misma y las complicaciones a la etiología.

Se han propuesto que las diversas formas de la enfermedad convergen en un punto común que es el iniciador de la cascada de eventos que causan la pancreatitis.

El concepto central en la patogénesis es la exposición a la noxa (litiasis-alcohol) la cual desencadena los fenómenos patológicos que determinan la enfermedad.

Estos eventos se pueden dividir en dos fases, temprana y tardía.

La fase temprana involucra primariamente la célula acinar, la activación y retención de los gránulos de zimógeno que contienen las enzimas proteolíticas activadas, su liberación (colocalización) a nivel citoplasmático produciría la injuria a nivel celular ya que estaría bloqueada la exocitosis a nivel apical.

Estas vacuolas de fusión migrarían hacia la superficie celular basolateral donde volcarían su contenido a nivel intersticial.

La colocalización de los zimógenos y enzimas lisosomales inducirían la activación intracelular del tripsinógeno lo cual se piensa que es el paso clave en la patogénesis de esta enfermedad.

Esta activación in situ intersticial desencadenaría la respuesta inflamatoria-edema-necrosis.

La contribución de la respuesta inmune a la fisiopatología está bajo estudio intensivo.

Se produciría a nivel de la célula acinar formación y liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria fundamentalmente citoquinas, activación del complemento, interleuquina, TNF, óxido nítrico, neutrófilos con la consiguiente formación de radicales libres, activación plaquetaria, afectando la permeabilidad vascular y contribuirían a la formación de edema ,

produciéndose una amplificación de la respuesta inflamatoria con la consiguiente formación de más edema, e injuria pancreática consolidándose **la fase tardía**.

La fase temprana se iniciaría a los minutos del contacto con la noxa siendo la respuesta tardía iniciada a las horas.

La gran respuesta inflamatoria desencadena efecto sistémico como síndrome de fuga capilar, fiebre e hipotensión. Todos estos efectos combinados producen necrosis del páncreas y apoptosis (muerte programada).

No habiendo una clara distinción entre la fase temprana y tardía pudiéndose adelantar fenómenos tardíos según la severidad del cuadro.

La manifestación local más común es el edema y la congestión de la glándula, en la gran mayoría de los pacientes, este se resuelve con el tiempo y la glándula vuelve a su aspecto habitual en 6-8 semanas.

La gran dificultad de poder estudiar el páncreas para tratar de entender esta enfermedad se basa en su difícil acceso en el retroperitoneo, es difícil obtener biopsias del mismo por motivos éticos y médicos. Los pacientes que ingresan al hospital con pancreatitis aguda suelen ya haber atravesado por las etapas iniciales de la enfermedad en los que se podría haber estudiado los sucesos tempranos desencadenantes del problema. Otras razones son la proclividad de esta glándula a destruirse por sí mismo durante el proceso patológico o durante la investigación y la falta de modelos animales que reflejen a la enfermedad humana de forma precisa, por lo tanto todo lo que se sabe hoy en día proviene de estudios en animales, en células y gracias a la biología molecular ya que a través del estudio de los pacientes con pancreatitis crónica hereditaria se ha podido saber más de esta enfermedad y extrapolarla al empuje agudo donde el papel central de esta enfermedad estaría en la autoactivación y persistencia de la misma en el tripsinógeno catiónico.

“Las cosas por su nombre.”

Según el Simposio Internacional de Atlanta, Georgia-EEUU de 1992 se define la Pancreatitis Aguda Intersticial o Edematosa como **a la forma moderada y autolimitada de Pancreatitis caracterizada por edema intersticial con una respuesta inflamatoria aguda sin necrosis, complicaciones locales o manifestaciones sistémicas como ser la falla orgánica.**

Pancreatitis Necrotizante : forma severa de pancreatitis aguda caracterizada por necrosis tisular locoregional y manifestaciones sistémicas como ser falla respiratoria, renal y cardíaca.

Necrosis Estéril : pancreatitis aguda que desarrolla necrosis sin infección comprobada.

Necrosis Infeccionada : pancreatitis aguda con necrosis tisular locoregional complicada con infección bacteriana o fúngica.

Colección Aguda: Líquido colectado de forma aguda en el inicio de la pancreatitis, localizada en el páncreas o cerca de él, sin pared epitelial definida ni tejido fibroso o de granulación.

Seudo Quiste Pancreático : Colección de líquido pancreático o peripancreático con pared bien definida de tejido de granulación o fibrosis en ausencia de epitelio.

Quiste Pancreático : Masa pancreática llena de líquido revestida de epitelio. Esta puede ser una lesión neoplásica, como un cystoadenoma o tumor quístico mucinoso o debido a trauma pancreático.

Abceso Pancreático : Colección de pus intraabdominal circunscripta, generalmente en las cercanías del páncreas conteniendo escasa o nula necrosis pancreática cuya causa es consecuencia de la necrosis pancreática o trauma pancreático.

Colangítis Supurativa : Infección Bacteriana en el árbol biliar asociada a la obstrucción ductal generalmente por litiasis o estrictura.

Ya hay varios autores que están reclamando otro consenso mundial ya que hay todavía varias controversias fundamentalmente en cuanto al tratamiento.

Presentacion Clinica.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, este es típicamente intenso localizado a nivel de todo el hemivientre superior abarcando ambos hipocondrios y epigastrio o difuso irradiándose a dorso en hasta el 50 % de los casos que empeora con la posición supina y que se puede acompañar de náuseas y vómitos que no calman el dolor.

Al examen físico el paciente permanece inmóvil en cama ya que los movimientos exacerbaban el dolor. La fiebre moderada se ve en el inicio del cuadro mientras que temperaturas de 39 C grados aparecen al segundo o tercer día del inicio de la pancreatitis severa. La taquicardia es frecuente junto con otros signos de deplección del volumen intravascular. El abdomen está moderadamente distendido, con dolor y defensa a nivel del hemiabdomen superior.

Los signos de Grey Turner (1920) (equimosis en los flancos) y Cullen (1918) (equimosis periumbilical) característicos de la pancreatitis hemorrágica no se ven comúnmente hoy en día solo en el 3 % y se deben al sangrado retroperitoneal.

Otros signos asociados son disminución del murmullo alveolar vesicular, con matidez a nivel de las bases pulmonares secundarios a consolidación o derrama pleural.

En la pancreatitis litiasica la ictericia puede estar presente reflejando la obstrucción de la vía biliar principal. En la pancreatitis alcoholica se puede visualizar signos clínicos de hepatopatía crónica como ser los angiomas estelares, ginecomastia, hipertrofia parotídea.

Sintomas y Signos mas frecuentes

Dolor Abdominal	85 al 100 %
-----------------	-------------

Náuseas y Vómitos	54 al 92 %
Anorexia	83 %
Masa Abdominal	6 al 20 %
Ileo	50 al 80 %
Fiebre	12 al 80 %

L. Greenfield, 1997

Diagnostico.

El diagnostico frecuentemente se confunde con otros cuadros dolorosos abdominales, en el 20 % se piensa en colecistitis aguda, 7 % perforacion de visera hueca y en el 5 % obstruccion intestinal.

En pacientes con pancreatitis aguda fulminante el diagnostico no se realiza correctamente hasta el momento de la autopsia en hasta el 41,6 % de los pacientes.

Episodios previos pero de menor intensidad al del momento del diagnostico se encuentran en hasta el 50 %.

Un episodio previo de pancreatitis aguda se ve en hasta un 20 % de los pacientes fundamentalmente los de causa alcoholica.

La pancreatitis aguda varía en cuanto a su severidad desde las formas autolimitadas que son mas del 80 % hasta las formas fulminantes con muerte en los primeros días.

La dificultad de predecir el desarrollo de la enfermedad ha llevado a la confección de scores en base a la clínica, valores humorales e imagenológicos.

Por lo tanto hoy en día se debe definir una pancreatitis aguda como leve o grave, segun el cuadro clínico, los scores pronósticos, la dosificación de sustancias como indicadores de necrosis (PCR) y la imagenología.

El test mas usado para el diagnóstico de pancreatitis aguda es la **amilasa sérica**, la cual fue utilizada por primera vez de forma clinica en 1929 por Elman.

La misma aumenta en las primeras horas desde su salida de la célula acinar pancreática, permaneciendo elevada en las primeras 24 horas con disminucion progresiva debido a su alto clearance plasmático con una vida media de 130 minutos, no teniendo significación pronóstica de severidad. No es específica ya que se puede encontrar aumentada tambien en otros cuadros abdominales.

Estudio de laboratorio que no lleva mas de 60 minutos.

En una revision colectiva de 5781 pacientes con abdomen agudo Stefanini 1965 reporto que el 20 % de los pacientes tenian aumento de la amilasemia. El 75 % de los pacientes con amilasemia aumentada eran portadores de una pancreatitis aguda. El 25 % restante no pero solo el 53 % de los mismos tenian sintomatologia compatible con pancreatitis. **Las causas intrabdominales mas frecuentes no pancreaticas que cursan con amilasemia elevada son: ulcera peptica perforada, patologia biliar, oclusion intestinal e infarto mesenterico.** Otras causas son la injuria de glandulas salivares, quemados, trauma cerebral, politraumatizado, cetoacidosis diabetica, transplante renal, neumonia, embarazo, patologia tubaria, drogas, sindrome del asa aferente, apendicitis, aneurisma de aorta abdominal disecante.

El pico inicial y su rápido clearance se debería en la pancreatitis aguda litiásica a la obstrucción intermitente calculosa.

Los niveles de amilasa pancreática reflejan el clearance renal, por lo tanto una insuficiencia renal puede ocasionar una hipereamilasemia, siendo necesario calcular el radio de clearance de amilasa

$$\text{Fracción Excretada de Amilasa} = \frac{(\text{Amilasururia}) \times (\text{Creatininemia})}{(\text{Creatininuria}) \times (\text{Amilasemia})} \times 10$$

El valor normal es entre 1-4 % el clearance por encima de 4 % es considerado anormal pero no específico de pancreatitis aguda.

Debe solicitarse conjuntamente la dosificación de lipasa ya que esta es mas sensible y especifica (94%-96%) que la amilasemia (83%-88%). Su elevacion es mas prolongada en el tiempo con respecto a la amilasemia. Su mayor valor es en los cuadros evolucionados donde la amilasemia pierde su sensibilidad por su alto clearance.

La dosificación de tripsinogeno tipo 2 en orina por tiras reactivas es utilizado en algunas emergencias por su alto valor predictivo negativo del (99%) ante el diagnostico de sospecha.

Marcadores Biologicos Independientes.

La interleuquina IL6 es un excelente marcador de la respuesta inflamatoria la cual prima en la primera fase de esta enfermedad. Su aumento es precoz y esta presente en mas del 90 % de las pancreatitis preferentemente las graves. Sus limitantes clinicas practicas son su costo elevado y su dificil disponibilidad en las puertas de emergencia.

La PCR (proteina C reactiva) tiene un valor predictivo negativo del 94 % de tener valores inferiores a 150 mg/dl a las 48 horas del ingreso.

Otras sustancias como la lipasa, tripsina, quimiotripsina, elastasa, ribonucleasa, fosfolipasa A 2 pueden ser detectadas en la pancreatitis aguda pero no son de uso clínico habitual y no han demostrado ser mas útiles que la amilasemia.

Un metaanálisis (**Tenner 1994**) demostró que la alanintransaminasa (ALT) con valores de mas de 150 UI/L tiene una especificidad del 96 % para la pancreatitis aguda litiásica. Recientemente estudios de dosificación de TAP (peptido activador de la tripsina) en orina han mostrado su valor como marcador precoz de severidad.

Imagenologia Diagnostica en la Pancreatitis Aguda.

Las radiografias simples de abdomen de pie y acostado siempre se piden en los pacientes portadores de un cuadro abdominal agudo.

El valor de este estudio no es para confirmar el diagnostico de pancreatitis sino para descartar otras afecciones quirurgicas abdominales.

La radiografia de torax ademas de ser de valoracion general puede demostrar un derrame pleural lo cual es un elemento de mal pronostico.

Incidencia de hallazgos radiologicos (Rifkin 1976)

Ileo regional -----	41 %
Dilatacion colonica -----	22 %
Borramiento bordes psoas-----	19 %
Densidad aumentada en epigastrio--	19 %
Aumento separacion gastrocolica---	15 %
Distorsion curvatura mayor gastrica-	14 %
Ileo duodenal-----	11%
Derrame pleural-----	4 %
Calcificacion pancreatica-----	3 %
Uno o mas de los signos anteriores--	79 %

Ecografia Abdominal.

La ultrasonografia es un procedimiento incruento, facilmente realizable a los pies de la cama ya sea en el departamento de emergencia como en el area de cuidados intermedios, presenta bajo costo pero se requiere de un buen equipo, operador experimentado y dedicacion.

Las cifras de evaluacion pancreatica satisfactoria en una revision de mas de 10 años de realizada habla de un 20 %, actualmente hay series que hablan de hasta casi un 50 %.

Los signos ecograficos de la pancreatitis aguda son los cambios en la ecogenicidad (hipoecogenicidad) con refuerzo posterior, aumento difuso del tamaño perdida de limites de la glandula con desaparicion de la interfase con vasos y organos vecinos, compresion de la vena esplenica asi como las colecciones liquidas en retroperitoneo, abdomen, pelvis y mediastino.

En la celda pancreatica estas extensiones son dificiles de distinguir de la tumefaccion pancreatica.

En el lado derecho estas extensiones pueden alcanzar el pediculo hepatico, la region vesicular en el espacio pararrenal anterior derecho, asi como fosa iliaca derecha. En el lado izquierdo el hilio del bazo, el bazo y el espacio pararrenal anterior izquierdo son los sitio mas afectados frecuentemente. La raiz del mesenterio y la transcavidad de los epiplones tambien pueden verse afectadas sin olvidarse de la region cardinal y el mediastino posteroinferior..

Los derrames pueden ser libres en cavidad abdominal, pelvica y pleural.

En ocasiones el diagnostico se logra por cambios ecograficos hallados en el transcurso de la evolucion en horas o dias.

Sus limitantes son la obesidad, el ileo y la experiencia del operador.

Es el primer examen imagenologico abdominal que se debe solicitar en todo paciente con sospecha de pancreatitis aguda.

Esta de mas discutir su valor como gold standar en la patologia litiasica vesicular, siendo de fundamental importancia en los casos de colangitis asociada a pancreatitis aguda.

Tomografia Computada.

En 1984 Kivisaari describe la tecnica de tomografia computada con contraste endovenoso en bolo para el diagnostico de la necrosis pancreatica.

Ranson y Balthazar en 1985 publican una correlacion entre los hallazgos tomograficos y la incidencia de complicaciones locales y mortalidad pero sin utilizar la tecnica dinamica sino con contraste intravenoso administrado convencionalmente por lo cual no se puedo valorar la

magnitud de la necrosis pancreatica. Valorando las características del pancreas y la afectación del tejido peripancreatico.

En 1986 Nordestgaard propone el empleo precoz de la Tomografía como predictor del curso de una pancreatitis aguda.

En 1986 en la Universidad de Ulm se publica la experiencia de este grupo con la TAC dinamica y su valor predictivo en cuanto a la necrosis su magnitud y las complicaciones .

Comprobando la existencia de una correlación en cuanto a la necrosis y las complicaciones locales.

En 1990 Balthazar publica los resultados de la conjunción de sus criterios descriptos en 1985 y los de la Universidad de Ulm. El problema con la clasificación original que aunque identificaba un grupo de pacientes con elevado riesgo de presentar complicaciones sépticas , una gran cantidad de grados (D y E) evolucionaban hacia la resolución de las colecciones y había pacientes que desarrollaban complicaciones que no eran identificados.

Se clasifico a los pacientes según la magnitud de la necrosis por TAC dinamica, comprobándose que la mortalidad se relacionaba con la presencia de necrosis y su grado así como en un subgrupo de pacientes sin grandes repercusiones pancreaticas pero con colecciones peripancreaticas (D y E) así que las variables a tener en cuenta fueron la necrosis glandular y las colecciones peripancreaticas.

El valor predictivo positivo para el desarrollo de una complicación local séptica es del 84 % en los pacientes con necrosis y colecciones asociadas, del 77 % en la necrosis y del 46 % en colecciones peripancreaticas solas. El valor predictivo negativo es del 95, 97 y 96 % respectivamente.

Los pacientes que presentaron un pancreas con un refuerzo normal en la TAC dinamica realizada al ingreso tuvieron una mortalidad del 4 % y estas se correlacionaban con la aparición de necrosis tardia luego de la 1-2 semana habiendo presentado todas al inicio imagenes tomograficas grados D y E. En cuanto a la magnitud de la necrosis aquellos con escasa necrosis presentaron 0 % de mortalidad y 40 % de morbilidad. Los pacientes con necrosis del 30 % o mas presentaron mortalidades del 29 % y morbilidad del 94 %.

Cuando la falta de refuerzo glandular en al TAC dinamica compromete menos del 30 % de la glandula el estudio pierde fidelidad y se ha observado falta de correlación entre las imagenes y los hallazgos intraoperatorios.

Rotman en 1994 demostro en un estudio multicentrico el valor pronostico de la TAC dinamica realizada en las primeras 48 horas en los pacientes con pancreatitis aguda severa. Realizaron un analisis estadistico multivariado en el cual las variables independientes estaban constituidas por una gran cantidad de datos obtenidos por la TAC. Quince variables resultaron individualmente predictivas respecto del riesgo de fallecer el paciente : falta de refuerzo de la cabeza e istmo, no visualización de vena porta y/o vena esplénica, colecciones en espacio pararenales, en el mesenterio, mesocolon, pelvis, presencia de liquido en cavidad abdominal, etc. Por el analisis multivariado fueron seleccionados la falta de refuerzo de la cabeza y del istmo y las colecciones extrapancreaticas localizadas en espacios pararenales posteriores izquierdo y derecho.

En cuanto a la prediccion de formación de abscesos once variables fueron seleccionadas con capacidad predictiva individual siendo jerarquizadas por el analisis multivariable tres de ellas ya que su sola presencia duplicaba el riesgo de desarrollar un absceso : la falta de visualización de

la vena esplenica, colecciones perirrenales posteriores derechas y heterogeneidad de las colecciones extrapancreaticas.

El gran valor de la TAC dinamica es que permite saber que pasa dentro de la glandula, asi como para su diagnostico, descartar complicaciones locales, pudiendo identificar tempranamente aquel grupo de pacientes que evolucionaran sin complicaciones de aquellos que tienen altas chances de presentar complicaciones infecciosas.

Debe ser realizada en la pancreatitis aguda severa antes de las primeras 48-72 horas, debe repetirse cada 10-15 dias o antes si se sospechan complicaciones o agravacion del paciente. Por todo lo expuesto es fundamental solicitar una TAC con contraste oral e intravenoso en bolo (dinamica), siendo poco util solicitar una TAC con contraste oral e intravenoso convencional ya que la informacion que nos proporciona no es completa y pierde el valor predictivo el cual hace de este examen el gold standar de esta patologia .

Tecnica:

La TAC dinamica utiliza grandes volumenes de contraste (2 ml/kg de solucion yodada), se inyectan 50 ml en 20 segundos y el resto dentro del minuto. Los cortes son rapidos de 5 mm de espesor cada 5 mm de recorrido, se explora todo el pancreas en solo 3 minutos.

El refuerzo obtenido mediante el contraste depende de la irrigacion y del estado de la microcirculacion. La densitometria evidencia que la aorta pasa de 30 a 120 unidades Hounsfield y el pancreas de 40 a 80 u.H promedio pudiendo llegar a 150 u.H, mientras que el tejido adiposo, las colecciones liquidas y hemorragicas se mantienen invariables (-100, 0 a 10 y 60 respectivamente). Caracteristicamente la aorta se ve blanca asi como toda la anatomia vascular del higado, la arteria y la vena esplenica. Una creatinina mayor de 2 mg % o una presion sistolica inferior a 80 mmhg son contraindicaciones para el uso de contraste endovenoso. La necrosis se define como imagen pancreatica con contraste menor de 50 unidades Hounsfield. La sensibilidad y especificidad de la TAC dinamica para diagnosticar una pancreatitis aguda es del 80 % y 98 % respectivamente, detectando la necrosis pancreatica y la infeccion con una sensibilidad del 50-100 % y del 20-50 % respectivamente.

Su sensibilidad es directamente proporcional al porcentaje de necrosis ya que con porcentajes de 30 % de necrosis la sensibilidad es proxima al 100 % cayendo al 50 % cuando el porcentaje de necrosis es inferior al 30 %.

Tambien puede diagnosticar otras complicaciones como pseudoaneurismas , trombosis venosas, fistulas, etc.

En cuanto al contraste Schmidt en 1995 publico evidencia de empeoramiento en pancreatitis aguda severa en ratas debido a la utilizacion de contraste intravenoso, por trastornos en la microcirculacion.

Tsann-Long Hwang en marzo del 2000 publico un estudio prospectivo randomizado reevaluando el efecto del contraste intravenoso en la pancreatitis aguda severa llegando a la conclusion de que la severidad de la misma no es afectada por el contraste.

Debe recordarse tambien que en hasta un 15-30 % de las TAC pueden ser normales en una pancreatitis moderada.

Desde los 90 se están haciendo estudios con resonancia magnética comparándola con la TAC helicoidal y en la mayoría de los estudios tendrían sensibilidades similares en el diagnóstico positivo así como en detectar la necrosis.

La principal fuente de información de la resonancia proviene de los átomos de hidrógeno del cuerpo, lo cual aumenta la sensibilidad en la detección de colecciones fundamentalmente líquidas.

Hoy en día hay estudios que dicen que la Resonancia Magnética Nuclear que utiliza contraste con gadolinio (sin nefrotoxicidad) tendría mejor resolución en cuanto a la necrosis, hemorragia e inflamación peri e intrapancreática así como visualizaría espontáneamente los canales pancreáticos y biliares. Sus limitantes son en pacientes graves que precisan soporte de todos sus parámetros vitales y de difícil traslado así como también es limitada su utilización como guía imagenológica para técnicas mínimamente intervencionistas además del costo de la misma.

En cuanto a la colangiografía puede proveer información acerca de la causa que origina la pancreatitis fundamentalmente microlitiasis, páncreas dividido y pequeños tumores.

Otro elemento a tener en cuenta es el factor tecnológico dado que un examen de calidad diagnóstica requiere de equipos de resonancia de alto campo magnético con secuencias complejas y rápidas que por sus altos costos no están disponibles especialmente en los países en vías de desarrollo.

Escores Pronósticos.

La severidad de la Pancreatitis puede ser estimada con criterios clínicos, humorales e imagenológicos.

La dificultad de predecir el desarrollo de la enfermedad ha llevado a la confección de escores en base a estos datos antes mencionados.

Escores cuyas principales premisas son: **lograr una selección de pacientes para trials clínicos, comparación de resultados entre centros y fundamentalmente la identificación temprana de los pacientes que se podrían beneficiar con la terapéutica intervencionista o su transferencia a CTI.**

Debido a que el desenlace final de esta enfermedad no solo depende de la atención médica recibida sino también de otros factores como ser la etiología y severidad del ataque, antecedentes personales, etc.

Hay dos tipos de escores pronóstico:

<u>ESPECIFICOS</u>	<u>NO ESPECIFICOS</u>
Ramson 1974-1981	APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Enquiry)
Imrie (Glasgow) 1978-1981-1984	SAPS I (Simplified Acute Physiology Score)
Blamey	SAPS II
McMahon 1980	
Bank y Wise 1981	

Cooper 1982	
Schuppisser 1984	
Agarwal y Pitchumoni 1986	
Navarro 1987	
Fan 1989	
Rocco (EPPAG) 1995	
Imagenologicos TAC: Hill	
Baltazar	

Los criterios de severidad de Ranson son el score mas utilizado a nivel mundial, (por el medico clinico, emergencista y cirujano) el cual fue descrito en los 70 por JH Ranson derivado de un análisis multivariable de parámetros humorales.

Describió 11 criterios de los cuales los 5 primeros son en las 24 hr iniciales los cuales valoran la respuesta inflamatoria aguda y los otros 6 durante las 48 horas posteriores determinan el efecto sistémico de las enzimas y toxinas circulantes. Siendo 10 criterios para la litiasica (excluye la Pao2).

Demostó que los pacientes con menos de 3 criterios tenian un pronóstico bueno y que la mortalidad aumentaba sustancialmente cuando el número de criterios era de 3 o mas.

Ranson 1974-1981

En las primeras 24 Hr.

Durante las primeras 48 Hr.

Edad > 55 años-70 años (biliar)		Disminución Hematocrito > 10 %
Glicemia > 200-220 mg/dl (biliar)		Aumento Uremia > 5->2 mg/dl (biliar)
Leucocitosis > 16.000-18.000 mm ³ (biliar)		PaO ₂ < 60 mmhg- no en la biliar
LDH > 350-250 U/L (biliar)		Deficit de Bases > 4- >5 meq/lit (biliar)
TGO sérica > 250 U/L		Secuestro de Líquido > 6-> 4 lts(biliar)
		Calcemia < 8 mg/dl

Mortalidad < 3 = 0,9% 3-4 criterios =16 %, 5-6 criterios = 40 %, > 6 criterios mortalidad = 100%

Glasgow 1978-1981-1984

Leucocitosis > 15.000
Uremia > 16 mmol/l
PaO ₂ < 60 mmhg
Albuminemia < 3,2 g/dl
Calcemia < 2 mmol/ L
TGO o TGO serica > 200 UI/ L
LDH > 600 U/L
Glicemia > 10 mmol/L

Blamey 1984

Numero de factores presentes	Porcentaje de Pancreatitis Aguda Biliar
0	5
1	4
2	55
3	86
4	95
5	100
Elementos del Escore: Sexo femenino Edad > 50 años ALAT > dos veces de lo normal Fosfatasa Alcalina > 2,5 veces de lo normal Amilasemia > de 13 veces el valor normal	

McMahon 1980

1) Volumen de liquido libre > de 10 ml
2) Liquido libre de color castaña
3) Liquido de drenaje del lavado peritoneal de color oscuro (té)
Ataque severo = 1 o mas de estas tres características

Bank & Wise 1981

1) F. Cardiaca- Shock, Taquicardia > 130 cpm, arritmias o alteraciones en el ECG.
2) F. Pulmonar-Disnea, Estertores, Pao ₂ < 60 mmhg, SDRA
3) F. Renal- Diuresis < 50 ml/hr, aumento nitrogeno ureico y/o creatinina
4) F. Metabolica- Calcio bajo o disminuyendo, Ph bajo o disminuyendo, caída de albumina
5) F. Hematologica-Caída del HTO, CID (plaquetas bajas, productos degradacion de fibrina 6) F. Neurológicas- Irritabilidad, confusion o elementos focales
7) Evidencias de Pancreatitis Hemorragica- Signos Grau Turner-Cullen, puncion o lavado peritoneal hemorragico, irritacion peritoneal, distendido o ileo severo.

Ningun elemento Mortalidad = 2 %

Uno o mas elementos mortalidad = 56 %

Cooper 1982

1) Hipotension- PA Sistolica < 100 mmhg
2) Hipocalcemia- Calcio serico corregido < 8 mg/dl
3) Hipoxemia-Pao ₂ < 60 mmhg
4) Presencia de > 10 ml o liquido de drenaje en la paracentesis oscuro

Ningun elemento mortalidad = 3 %

Uno o mas elementos mortalidad = 43 %

Schuppisser 1984

ADMISION
1) FC > 100 cpm
2) PA diastolica < 80 mmhg
3) Hematocrito < 45 %
4) Plaquetas < 250.000 mm ³

5) TAP < 75 %
6) Pao2 < 65 mmhg
7) pH < 7,42
8) Albumina < 4,0 g/dl
9) Calcio serico < 8,0 mg/dl
10) Nitrogeno ureico > 48 mg/dl
11) Colesterol < 195 mg/dl

4 o mas elementos > 50 % dde desarrollar complicaciones. Todos los pacientes que fallecieron y el 80 % de los que desarrollaron complicaciones presentaron al ingreso 4 o mas criterios

Agarwal & Pitchumoni 1986 (Simplificacion de criterios de Bank & Wise)

1) F. Cardiaca-PA sistolica < 80 mmhg o taquicardia > 130 cpm
2) F. Pulmonar-Disnea o PaO2 < 60 mmHg
3) F. Renal- Diuresis < 50 ml/h
4) F. Metabolica - Calcio serico < 8 mg/dl o Albumina < 3,2 g/dl

Uno o mas elementos = 48 % de complicaciones

Navarro 1987

1) APACHE II > 11 en las primeras 24 horas
2) Lavado peritoneal con liquido oscuro
3) Instalacion de MODS(multiple organ disfunction syndrome) en las primeras 24-48 horas

Signos de mal pronostico acompañados de alta probabilidad de muerte.

Fan 1989

En la Admision
1) Nitrogeno Ureico > 20 mg/dl
2) Glucosa > 200 md/dl

Ataque severo- Sensibilidad = 76 % Especificidad = 80,3 %.

Rocco 1995 (EPPAG)

Nro de MODS	Sin ARM %	Nro MODS	Con ARM % *
0	0	1	23,49
1	0,06	2	81,97
2	0,89	3	98,54
3	11,76	4	99,90
4	66,37	5	99,99
5	96,67	6	100
6	99,77	7	100
7	99,98	8	100

*** Mortalidad predictiva**

Prob = e log/1 + e log log = - 10,1 + (6,244 x ARM) + (2,695 x numero de MODS)

El score **APACHE II** es de los mas utilizados actualmente(CTI-CI) ya que se puede utilizar desde el ingreso del paciente, toma como parte de la valoración, la edad y su estado comorbido previo asi como la afectación producida por la enfermedad al momento de la valoración inicial. Estratifica pacientes en espectro de grupo de riesgo, actualmente se le agrego el indice de masa corporal ya que se ha visto que la obesidad es un factor de mal pronostico. Es el mas sensible para la pancreatitis aguda litiásica que es la mas frecuente en nuestro medio, monitorea el curso de la enfermedad día a día y tendria el potencial de detectar las complicaciones mas tempranamente lo cual no podria predecirse con los criterios de Ramson o Imrie.

Puntos Fisiologicos

Temperatura	PAM	FC	FR	Hematocrito	Leucocitosis
> o = 41 + 4	> o =160 + 4	> o = 180 + 4	> o = 50 + 4	> o = 60 + 4	> o = 40 + 4
39-40.9 + 3	130-159 + 3	140-179 + 3	35-49 + 3	50-59.9 + 3	20-39.9 + 2
38.5-38.9 + 1	110-129 + 2	110-139 + 2	25-34 + 1	46-49.9 + 1	15-19.9 = 1
36-38.4 0	70-109 0	70-109 0	12-24 0	30-45.9 0	3-14.9 0
34-35.9 - 1	50-69 - 2	55-69 - 2	10-11 - 1	20-29.9 - 2	1-2.9 - 2
32-33.9 - 2	< o = 49 - 4	40-54 - 3	6-9 - 2	< 20 - 4	< 1 - 4
30-31.9 - 3		< o = 39 - 4	< o = 5 - 4		
< o =29.9 - 4					

Panel Metabolico Basico

Gasometria	PH	HCO3	Na +	K +	Creatinina
Si FiO2 < 0.5	>o=7.7 + 4	> o = 52 +4	> o =180 +4	> o = 7 +4	>3.5 +4
PaO2 >70 0	7.6-7.69 + 3	41-51.9 +3	160-179 +3	6-6.9 +3	2-3.4 +3
61-70 -1	7.5-7.59 + 1	32-40.9 +1	155-159 +2	5.5-5.9 +1	1.5-1.9 +2
55-60 -3	7.33-7.49 0	22-31.9 0	150-154 +1	3.5-5.4 0	0.6-1.4 0
< 55 -4	7.25-7.32 -2	18-21.9 -2	130-149 0	3-3.4 -1	<0.6 -2
Si FiO2 > 0.5	7.15-7.24 -3	15-17.9 -3	120-129 -2	2.5-2.9 -2	
A-aD02>500 + 4	<7.15 -4	< 15 -4	111-119 -3	< 2.5 -4	
350-499 +3			< o =110 -4		
200-349 + 2					
<200 0					

Puntos Fisiologicos : _____

Se realiza el score de Coma de Glasgow y el puntaje a sumar es el resultado del mismo menos 15.

Historia de insuficiencia o inmunosupresio n asignar puntos	Puntaje por Edad
No operativo o posoperatorio de emergencia + 5	< o = 44 años 0
Posoperatorio Electivo + 2	45-54 +2
	55-64 +3

	65-74	+5
	> o = 75	+6

Pts. Fisiologicos () + Pts Glasgow () + Pts. Enfermedad Cronica () + Pts. Edad ()
Escore Final Apache II del Paciente =

Clasificación Tomográfica de Balthazar

A	Páncreas normal
B	Agrandamiento focal o difuso, límites glandulares irregulares, aspecto heterogeneo, dilatación del conducto de Wirsung, pequeñas colecciones intrapancreaticas
C	Grado B asociado a un aspecto heterogeneo de la grasa peripancreatica que implica compromiso de ella
D	Colección líquida aislada
E	Dos o mas colecciones líquidas poco definidas o la presencia de gas intra o peripancreatico.

Actualmente se utiliza el grado de porcentaje de necrosis glandular (< de 50 unidades Hounsfield, siendo lo normal entre 50-150) según TAC Helicoidal dinámica con bolo rápido de contraste intravenoso, con técnica de mantenimiento de la respiración y cortes de 5 mm.

Necrosis en el 30 %
Necrosis entre 30 al 50 %
Necrosis mayor del 50 %

Esto mas los grados de Balthazar ha sido denominado **Indice de Severidad Tomográfica**, lo cual tendria el potencial de predecir el indice de complicaciones infecciosas y la mortalidad.

Inflamacion pancreatica y peripancreatica	Necrosis pancreatica %
Grado A 0 punto	Sin necrosis 0 punto
Grado B 1 punto	Necrosis < 30 % 2 puntos
Grado C 2 puntos	Necrosis 30-50 % 4 puntos
Grado D 3 puntos	Necrosis > 50 % 6 puntos
Grado E 4 puntos	

Maximo total del indice 10 puntos

Indice de severidad	Morbilidad %	Mortalidad %
< 3	8	3
4-6	35	6
7-10	92	17

En Marzo del 2000 fue publicado en la revista Annals de Chirurgie un trabajo prospectivo en el Service de Chirurgie Generale et Digestive de Grenoble, Francia en el cual se comparó en

pacientes portadores de pancreatitis aguda los diferentes escores pronósticos específicos (Ramson, Ramson biliar, Imrie, Blamey, Blamey biliar, Hill, Balthazar, SAP I, SAP II y APACHE II).

Concluyendo que cualquiera de estos escores tienen el mismo valor predictivo en las primeras 24-48 hr para la pancreatitis aguda severa, siendo más específicos para la determinación de complicaciones y para el seguimiento diario más allá de las 48 hr los escores generales como ser APACHE II o SAP.

Haciendo la valoración inicial de esta enfermedad más precoz, fácil, completa y sistematizada.

Tratamiento.

El 80 % de los pacientes con pancreatitis aguda se tratan mediante medidas de sostén, suspensión de la vía oral, hidratación intravenosa, analgésicos y alimentación parenteral cuando la vía oral se restringe más allá de la semana.

La indicación de la suspensión de la vía oral se basa en el dolor y la intolerancia digestiva. No debe ser prolongada y se debe restablecer secuencialmente luego de 48 horas sin dolor.

La alimentación parenteral no tiene ningún sentido si el restablecimiento de la vía oral se realiza dentro de los primeros 7 días. De no ser así se sabe que esta patología grave provoca una agresión severa que determina un estado hipercatabólico por lo tanto debe implementarse soporte nutricional para evitar la desnutrición y las complicaciones que ella trae consigo (alteración de la modulación de la respuesta inflamatoria, traslocación bacteriana, inmunosupresión, etc.)

El 60 % de esta enfermedad presenta hipermetabolismo (1,5 veces el metabolismo basal), el 40 % son normo o hipometabólicos. Según la Conferencia de Consenso de Nutrición de la Agresión (Francia 1998), los triglicéridos no son contraindicados a menos que el paciente presente una hipertriglicéremia importante. La necesidad de aporte debe ser de 0,25 a 0,30 g/kg. La suplementación de micronutrientes fundamentalmente antioxidantes (vitaminas A, C, E y selenio) y zinc están indicadas.

La suplementación en base a glutamina, inmunomoduladores, nuevas emulsiones lipídicas en base a aceite de oliva necesitan aún ser confirmadas para la pancreatitis severa.

La vía enteral se debe privilegiar ya que no solo es más fisiológica sino que también presenta menor costo y complicaciones habiendo actualmente estudios que muestran un menor índice de morbimortalidad en estos pacientes ya que la integridad de la barrera intestinal limitaría la sobreinfección bacteriana pero fundamentalmente la fúngica (Kalfarentzos 97, Windsor 98, Pupelis 2000)

Se debe colocar una sonda nasoyeyunal, de no ser tolerada lo cual no es frecuente se optará por la alimentación parenteral. La yeyunostomía quirúrgica podría estar indicada si se decide operar al paciente y se realizaría de salida.

Powell publicó en octubre del 2000 un ensayo controlado y randomizado del efecto de la alimentación enteral temprana sobre la respuesta de los marcadores inflamatorios en pacientes portadores de pancreatitis aguda severa.

Llegando a la conclusión que la misma no disminuye la respuesta inflamatoria, y no tendría efectos beneficios en la permeabilidad intestinal.

Un problema importante a tener en cuenta es la aparición del dolor recurrente cuando se instala de nuevo la vía oral en los pacientes portadores de una pancreatitis aguda severa (> de 3 criterios de Ranson)

No hay datos sobre cuando restablecerla así como tampoco que tipo de dieta realizar.

En el primer estudio multicéntrico prospectivo multivariable de 11 centros franceses en 116 pacientes que se publicó en febrero de 1997 en la revista GUT se identificaron variables independientes que cuando están presentes aumentan el riesgo de la recurrencia del dolor durante la reinstalación de la vía oral en la pancreatitis aguda severa. Todo lo cual lleva a una mayor internación de casi el doble de los pacientes que no recurren.

La recurrencia del dolor se vio en el 21 % de los pacientes y fue del 50 % en las primeras 24-48 horas de reinstalada la vía oral.

Los factores predisponentes fueron: presencia de necrosis, lipasa > de 3 veces lo normal el día previo de instalada la vía oral, score de Balthazar alto, y pacientes con periodos de dolor previo prolongado.

En cuanto a los tratamientos “específicos” ya que se conocen un poco mejor los mecanismos fisiopatológicos estarían destinados al bloqueo de la autodigestión pancreática enzimática y a la neutralización de los mediadores inflamatorios. Los inhibidores clásicos de la proteólisis como la aprotinina, los ensayos con inhibidores del tipo ésteres de guanidino (Gabexat, camostat) de bajo peso molecular y de buena penetración tisular pancreática no han demostrado resultados consistentes.

La utilización de tratamiento antisecretor pancreático antiproteasas (somatostatina-octotride, atropina, acetazolamida, isoproterenol, glucagon), no han demostrado beneficios en cuanto a la disminución de complicaciones así como de la mortalidad. Tampoco el uso sistemático de protectores gástricos no han demostrado beneficios clínicos por lo tanto no tendrían indicación formal.

La producción de citoquinas (TNF alfa), IL 1, IL6, IL 8, PAF) juegan un rol complejo en la fisiopatología de esta enfermedad. Los antagonistas fosfolipasa A2 como el lexipafant (antiPAF) no han probado su eficacia aunque los estudios actuales se centran en su acción reacción.

La sonda nasogastrica no se utiliza de rutina salvo en presencia de vómitos reiterados.

En cuanto a la analgesia se debe evitar AINES (efectos colaterales-sangrados), paracetamol (alcohólicos) realizándose morfina y sus derivados (meperidina) dependiendo de la intensidad del cuadro, que aunque pueden causar espasmo del esfínter de Oddi no está comprobado de que esto empeore el pronóstico ni el curso de la enfermedad. No tiene indicación la analgesia peridural.

Colecistectomía en la Pancreatitis Aguda

La primera gran discusión del manejo quirúrgico en la pancreatitis aguda fue en los inicios de 1800 entre un cirujano de Chicago J. Senn quien creía que la cirugía temprana beneficiaría a estos pacientes siendo su opositor a esta directiva el Dr Reginald Fitz.

En la pancreatitis aguda litiásica la colecistectomía ha sido tema de gran controversia en cuanto a la oportunidad quirúrgica.

Acosta (1978) fue el primero en proponer la cirugía temprana en las 48 horas teniendo una mortalidad en su serie de 2,9 % comparándola con serie histórica de 16 %. Se le critica a esta serie la no diferenciación de gravedad de cada Pancreatitis.

Stone (81) realizó colecistectomía en las 72 hr en el primer grupo con una mortalidad de 2,9 % y el segundo grupo fue operado a los 3 meses con una mortalidad de 6,8 %, siendo este el primer estudio randomizado.

Kelly (1988) condujo el primer estudio clinico prospectivo randomizado en 165 pacientes a los cuales se les realizo cirugía durante la internacion ya sea antes de las primeras 48 horas como despues de las 48 horas segun criterios de severidad de Ranson. Realizando colecistectomía indistintamente del grado de severidad.

En pacientes con criterios de Ranson entre 0-3 la mortalidad de los dos grupos fue similar. En los pacientes con criterios de Ranson de 3 o mas la mortalidad de la cirugía biliar temprana fue del 47,8% y la de la cirugía tardía fue del 11 %. Demostrando de forma cientifica que en las pancreatitis moderadas (< de 3 Ranson) la cirugía tiene la misma mortalidad dentro de primeras 48 horas como despues asi como la cirugía debe posponerse hasta la resolucíon del cuadro en las pancreatitis severas.

Las diferencias de mortalidad entre los estudios de **Stone y Kelly** se basaba en que el primero realizaba de forma rutinaria esfinteroplastia transduodenal mientras que el segundo realizaba drenaje por tubo de Kehr.

En la tabla se muestra el resultado de la colecistectomia laparoscopica con colangiografia intraoperatoria y coledoscopia laparoscopica en pancreatitis aguda moderada litiasica de diferentes series. (< de 3 criterios de Ranson).

Referencias	Numero Pacientes	Mortalidad Operatoria %	Litiasis Coledociana %	Rango Conversion %
Bellestra-Lopez 1997	40	2.5	5	-
Bulkin 1997	154	1.2	19	16
Canal 1994	29	0	10	0
Delorio 1995	59	0	26	-
de Virgilio 1994	71	0	22	-
Graham 1994	29	0	10	-
Lin 1997	48	-	23	-
Liu 1997	75	1	69	4
Ricci 1997	57	0	56	11
Schweisinger 1998	114	1.9	7	7.5
Soper 1994	57	0	18	0
Tang 1995	142	-	7	11

Targarona 1995	91	0	20	3
Tate 1994	24	0	29	12
Taylor 1994	37	0	11	24
Total :	649	0.5 %	24 %	9 %

W. Uhl en Febrero del 2000 presento un trabajo donde realizo indistintamente Colecistectomia Laparoscopica como a cielo abierto en pacientes portadores de pancreatitis aguda litiasica moderada (< de 3 criterios de Ranson).

Sin mortalidad en la serie, la media de intervencion fue a los 8,6 dias con un rango que oscilo entre 2 a 19 dias.

Glenn y Frey en 1969 fueron los primeros en aportar el concepto de que el paciente debe ser colecistectomizado y su via biliar principal estudiada en la misma internacion.

Ya que el indice de recidiva en el primer año segun algunas series es del 33-66 %, lo cual generalmente se ve mas frecuentemente a las 6-8 semanas del primer ataque. con la morbimortalidad que esto conlleva.

Pancreatitis Aguda Severa.

Debido a los grandes adelantos recientes se ha mejorado la evolucion de esta enfermedad. Mayor entendimiento fisiopatologico y manejo intensivo de las fallas respiratorias, renal y cardiaca. El uso de la TAC dinamica helicoidal con contraste intravenoso, lo que ha mejorado la estadificacion pronostica y el diagnostico temprano de las complicaciones (necrosis - infeccion). El uso del soporte nutricional, la antibiototerapia profilactica, la colangiografia endoscopica con papilotomia y fundamentalmente el manejo mas conservador quirurgico de la necrosis asi como la aceptacion de los abordajes minimamente invasivos y la radiologia intervencionista.

El curso natural de la pancreatitis aguda severa es bifásica, los primeros 14 días se caracteriza por el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica resultado de la acción de los mediadores inflamatorios, la segunda fase se caracteriza por complicaciones sépticas derivadas de la infección de necrosis pancreática.

Se define clásicamente con 3 o mas criterios de Ranson o escore de Apache II mayor de 7 y se desarrolla en el 10-15 % de los pacientes.

Requieren ingreso a CTI para monitorización, (PVC, PAM) control electrolítico, y respiratorio, control estricto de diuresis, apoyo inotrópico y soporte nutricional.

En cuanto a la TAC en el 80 % de los pacientes con pancreatitis aguda severa se realiza en las primeras 24-48 horas.

En cuanto a las disfunciones organicas presentes en las pancreatitis graves no tienen un manejo diferente de cuando se presentan en otra patologia (sepsis, trauma, etc). Las mas frecuentes son las alteraciones respiratorias (SDRA), renales (IRA-NTA), hemodinamicas (hipovolemia-síndrome compartimental abdominal) y hematologicas (CID) .

Complicaciones Locales

Seudoquistes

Necrosis

Abceso

Fistula
Ascitis
Derrame pleuropericardico
Trombosis esplenica
Hemorragia intrabdominal
Retinopatia angiopatica de Purtscher
Rotura esplenica
Hidronefrosis
Complicaciones Sistemicas
Hiperglicemia
Hipercalcemia
Acidosis Metabolica
Alteraciones de la coagulacion
Insuficiencia renal
Insuficiencia hepatocelular
Distres respiratorio del adulto
Encefalopatia
Fallo cardiorespiratorio
Retinopatia
Fracaso multiorganico

Antibioticoterapia.

El valor de la antibioticoterapia en la pancreatitis aguda severa ha sido tema de discusion por varios años y lo sigue siendo aun hoy en día.

Las vias de llegada de los germen es hematogena, linfatica, biliar e intestinal por traslocacion bacteriana.

En 1951 Persky et al. publicaban un estudio donde comprobaba que la utilizacion de Aureomicina en pancreatitis severas en perros disminuia las complicaciones.

Estudios clinicos randomizados han demostrado que el tratamiento antibiótico empírico disminuye las complicaciones infecciosas y la mortalidad (**Gotlub 1998**).

Trials de nivel I de evidencia lo demuestran como ser el de **Sainio (1995)** con Cefuroxime, **Pederzoli (1993)** con Imipenem.

En cuanto a la decontaminación selectiva intestinal con fluroquinolonas, colistina y anfotericina por via oral y rectal **Luiten (1995)** mediante trial clinico prospectivo controlado multicéntrico demostró una disminucion de la mortalidad tardia (luego de la segunda semana) y de las complicaciones infecciosas asi como disminucion significativa del numero de laparotomias por paciente.

Trabajos de **Sainio (1995)**, y **Bassi (1998)** demostraron una disminucion de infeccion en la necrosis pancreatica del 10-43 % comparado con el rango historico de infeccion del 70 % cuando no se utiliza.

La clave seria la realizacion de antibioticos que concentren en el parenquima pancreatico como ser el imipenem, fluoroquinolonas, clindamicina, metronidazol, pero no mediante antibioticos que no concentran en el como la ampicilina, gentamicina, cefazolina, cefotaxina.

La antibioticoterapia profilactica asi como la decontaminacion selectiva del tubo digestivo no disminuirian la mortalidad inmediata (primeros 10 dias) pues ella esta relacionada con los fenomenos inflamatorios sistemicos desencadenados fundamentalmente por las citoquinas. Su beneficio se veria dentro de la segunda fase de la enfermedad cuando priman los efectos septicos.

Trials de antibioticoterapia en pancreatitis aguda.

Referencias	Grupo de Pacientes	Infecciones-Complicaciones	Mortalidad
Sainio, 1995 Helsinki University	Cefuroxime n=30 Control n=30	1.0 infecciones por paciente (p<0.01) 30 % con infeccion pancreatica 1.8 infecciones por paciente 40 % con infeccion pancreatica	3.3 % (p= 0.03) 23.3 %
Pederzoli, 1993 Trial Multicentrico Italia	Imipenem n=41 Control n=33	sepsis pancreatica en 12.2 % no sepsis pancreatica en 14.6 % sepsis pancreatica en 30 % no sepsis pancreatica en 48.5 %	7.3 % 12.1 %
Howes, 1975 Johns Hopkins University	Ampicilina n=31 Control n=27	10.4 % 12.8 %	0 % 0 %
Finch, 1976	Ampicilina n=31 Control n= 27	complicaciones infecciosas no especificamente reportadas.Sin diferencias en cuanto a estadia o duracion de la fiebre	3.2 %
Schwarz 1997	Ofloxacina n=13 Control n=13	62 % infeccion 54 % infeccion	0 % 2 %
Bassi 1998	Pefloxacina n=30 Imipenem n=30	34 % infeccion 10 % infeccion	- -
Trials de Decontaminacion Selectiva Intestinal Luiten 1995 Trials Multicentrico Holandes (Norfloxacina, Colistina, Anfotericina)	decontaminacion selectiva n=50 control n=52	infeccion pancreatica en 18 % (p=0.03) infeccion pancreatica en 38 %	22 % 35 %

Gloor, en 1999 realiza un estudio prospectivo en pacientes portadores de necrosis pancreatica diagnosticada por TAC helicoidal realizandoles antibioticoterapia profilactica en base a

Imipenem-cilastatin comparandolo con estudio de control de pacientes con necrosis pancreatica pero sin tratamiento profilactico antibiotico. Estudio control que se realizo en 1986. Comparando mortalidad y necrosis infectada entre otros parametros.

Antibiotico Profilactico	SI	No	
Pacientes con Necrosis Pancreatica	74	322	
Necrosis Infectada	25/74 37 %	274/322 54 %	p<0.0034
Mortalidad	6/74 8 %	23/114 20 %	p=0.042

En 1998 se publicaron las guias de tratamiento del Reino Unido (Inglaterra, Escocia, Irlanda) para el manejo de las pancreatitis aguda por la Sociedad Britanica de Gstroenterologia, la cual recomendaba la utilizacion de antibioticoterapia profilactica en los pacientes portadores de una pancreatitis aguda severa.

En marzo de 1999 se realizo una encuesta a 1103 miembros de la Asociacion de Cirujanos de Gran Bretaña e Irlanda y de los que respondieron (429) el 88 % prescribian antibioticos a los pacientes portadores de pancreatitis severa, habiendo un 24 % que los prescribia a todos los casos de pancreatitis aguda. El antibiotico mas frecuentemente usado fue una cefalosporina (72 %) a veces asociado al metronidazol.

En Marzo del 2000 Dervenis y Bassi publican en el articulo de cabecera de la British Journal of Surgery que la antibioticoterapia tendria un rol importante en la disminucion de el porcentaje de sepsis y de la mortalidad en la pancreatitis aguda severa, tambien refieren de la superioridad del Imipenem sobre las fluoroquinolonas, pero haciendo notar que se corre el riesgo de producir infecciones fungicas secundarias al tratamiento las cuales tienen alta mortalidad. Recomendando debido a esto la alimentacion enteral sobre la parenteral ya que hay estudios que muestran una disminucion de las complicaciones septicas y de la mortalidad.

En Mayo del 2001 W. Uhl y M. Buchler publican en Journal of American Medical Asociation un estudio unicentrico prospectivo sobre la infeccion con organismos multiresistentes e infeccion fungica bajo antibioticoterapia profilactica en 103 pacientes con necrosis pancreatica.

Se desarrollo infeccion multiresistente en el 9 % de las serie, hongos en el 24 %, en el 21 % los germenes aislados eran resistentes a el antibiotico utilizado de forma profilactica. Llegando a la conclusion que la infeccion por hongos bajo tratamiento correcto no esta asociada a un pronostico desfavorable, pero si tenian un mal pronostico los que desarrollaron infeccion por organismos multiresistentes asi como los que cultivaron germenes resistentes al antibiotico realizado como profilaxis.

En este año (2001) se publicaron las recomendaciones de la conferencia de consenso de Francia sobre la pancreatitis aguda. En cuanto a la antibioticoterapia no recomienda su uso sistematico en todas las pancreatitis severas a menos que se compruebe shock septico, colangitis, o una infeccion nosocomial comprobada extra pancreatica.

CER O NO CER

Safrani y Cotton fueron los primeros en reportar el empleo de la esfinterotomía endoscópica. El procedimiento se realizó en 11 pacientes con rápida mejoría clínica, sin muertes y una complicación por sangrado que requirió transfusiones.

Van der Puy en 1981 reporta papilotomía endoscópica exitosa en 10 pacientes sin morbimortalidad. Rosseland y Solhaug en 1984 confirmaron la seguridad y eficacia de la misma cuando se realizaba de forma precoz.

En cuanto al papel de la colangiografía endoscópica retrógrada con papilotomía en la pancreatitis aguda litiasica moderada (< de 3 criterios de Ransom), **Neoptolemos (1988)** condujo el primer trial randomizado y controlado, hallando que no habría un beneficio sustancial en su uso versus el tratamiento conservador.

Fan (1993), Nowak (1990), Folsch (1997) llegan a la conclusión que la colangiografía endoscópica con papilotomía no tendría mayores ventajas que el tratamiento conservador en la pancreatitis aguda litiasica moderada sin colangitis.

Neoptolemos, Fan, Nowak, Folsch demostraron en trabajos randomizados y prospectivos una clara disminución de la mortalidad con la colangiografía endoscópica retrógrada con papilotomía endoscópica temprana en los pacientes portadores de pancreatitis aguda litiasica severa con colangitis.

Referencia	Grupo de Pacientes	Mortalidad	Sepsis Biliar	Comentarios
Neoptolemos, Inglaterra 1988	CER/PA temprana n=59 CER/PA selectiva n=62	1.7 % (p<0.05) 8 %	6 de 25 PAS (p<0.05) 17 de 25 PAS	Beneficio para los pacientes con PAS.
Fan, Hong Kong 1993	CER/PA temprana n=97 CER/PA selectiva n=98	5 % p=0.4 (ns) 9 %	0 % p=0001 12 %	Beneficio para los pacientes con PAS
Nitsche Trial Europeo Multicentrico 1995	CER/PA temprano n=48 CER/PA selectivo n=52	1 % (ns) 2 %	Colangitis odds ratio=3,3 sepsis odds ratio 3,5 (mas frecuente en el grupo de CER selectiva)	No se observaron beneficios con la CER/PA temprana.

PAS- Pancreatitis aguda severa

CER/PA- Colangiografía Endoscópica Retrograda mas Papilotomía Endoscópica.

Sus indicaciones serian en el curso de una pancreatitis aguda severa en la cual se comprueba la existencia de una obstrucción litiasica o barro biliar en la ecografía, así como

una dilatacion coledociana o alteraciones del funcional hepatico que nos hablen de una ictericia obstructiva (colangitis). Su beneficio se veria en las primeras 72 horas.

Necrosis Pancreatica.

Se define microscopicamente como a la destruccion de la red capilar de las celulas glandulares, de los canales excretores y de la grasa perilobular.

Esta definicion anatomica es actualmente suplantada por una definicion imagenologica como zonas que no realzan con contraste con una densidad inferior a 50 unidades Hounsfield en la TAC dinamica, de 3 cm o de por lo menos el 30 % del parenquima

Es la necrosis tisular locoregional, que se ve frecuentemente despues de la primera-segunda semana,

El “gold standard” para su diagnostico es la TAC helicoidal con contraste con una certeza del 90 % cuando comprende el 30 % del parénquima, con una mortalidad que oscila en el 10 %.

En cuanto a su manejo en la década de los 80 el 60-70 % de los pacientes con necrosis pancreatica se trataban quirurgicamente.

En **1991 Bradley** introdujo el concepto de tratamiento no quirúrgico de la necrosis estéril mediante el uso de antibioticoterapia temprana. En su primera serie de 11 pacientes tratados de esta manera no hubo muertes. **Bradley en el 96** fue mas alla ya que tambien demostro que la extension de la necrosis tampoco es una indicacion absoluta de cirugia ya que tomo 21 pacientes con mas del 50 % de necrosis y realizo tratamiento no quirurgico con el resultado final de 19 pacientes vivos.

Concluyendo que ni la existencia ni el porcentaje de necrosis son indicadores absolutos de cirugia.

Asi como tampoco la presencia falla sistematica y su duracion lo cual es discutido hoy por algunos autores y centros terciarios.

Bradely en articulo publicado en febrero del 99 en la BJS refiere que si hubiera alguna indicacion de cirugia seria en aquellos pacientes (5-7 %) que luego de 4 a 6 semanas de tratamiento conservador presentan dolor cuando se restablece la via oral asi como hiperamilasemia lo cual es secundario a disrupcion ductal pancreatica como se demuestra frecuentemente. Estos pacientes responden favorablemente a la remocion quirurgica de la necrosis.

El concepto promisorio de utilizar la infeccion como el parametro mayor en realizar el tratamiento quirúrgico aun no ha sido adoptado por todo el mundo.

Este manejo se basa en despistar la infeccion no solo por parametros humorales sino fundamentalmente mediante el uso de la puncion con aguja fina guiada por ecografia o tomografia realizándole a la muestra una tincion para Gram y cultivo para bacterias y hongos, de comprobarse la esterilidad de la misma con sensibilidades que llegan hasta un 96 % se implementa tratamiento antibiótico.

Uhl W. (2000) en un trial randomizado prospectivo unicentrico demostró que los pacientes con necrosis pancreatica estéril se pueden manejar sin cirugía si se comprueba la esterilidad de la misma, con una mortalidad de 1,8 % para el tratamiento no quirúrgico y siendo la mortalidad histórica del 12 % para el tratamiento quirúrgico.

Otros autores recientemente han demostrado lo mismo **Uomo (1996), Frey (1995)**.

Varios autores concuerdan que el área de necrosis pancreatica por encima del 50 % se asociaría a mayor riesgo de infección, sin embargo **Berger (1999)** demostró que la extensión de la necrosis se correlacionaba con mayor falla multisistémica y que la necrosis infectada se acompañaba de MOF (falla multiórgánica) independientemente de la extensión de la necrosis.

En ausencia de infección después de las 4 semanas la necrosis puede resolverse mediante reabsorción total en hasta un 50 % de los casos o evolucionar a la formación de pseudoquistes o abscesos pancreáticos.

Necrosis Infectada.

El riesgo de infección puede aparecer en la primera semana lo que no es muy frecuente, aumenta en la segunda semana con un rango del 36-47 % y en la tercera un máximo de incidencia del 60-71 %. La probabilidad de infección sería directamente proporcional al porcentaje de necrosis.

Los signos clínicos (fiebre, falla multisistémica) no tienen una sensibilidad certera para su diagnóstico, la imagenología aunque más sensible tampoco aporta un 100 % de sensibilidad por lo tanto la punción aspiración con aguja fina Eco-Tac guiada es de capital importancia para su diagnóstico así como para determinar el germen, debido a las implicancias terapéuticas y pronósticas.

Esta técnica presenta una especificidad del 92 % y sensibilidad del 94 %. Sus indicaciones son claras y precisas no se debe de realizar de rutina en toda pancreatitis aguda.

Las agujas a utilizar son de 18 y 22 gauge pudiéndose realizar trans o retroperitoneal frecuentemente guiada por TAC para evitar estructuras abdominales también se puede realizar mediante ecografía pero con más limitantes (obesidad, íleo).

Se debe puncionar las zonas con colecciones, con necrosis o con bullas (aire) no el parénquima sano. Habitualmente la infección aparece a la semana por lo tanto la punción precoz no estaría indicada pero de obtener una muestra negativa se podrá diferir en el tiempo y volver a realizarla. Tiene el potencial de comprobarse la misma de ser terapéutica mediante el drenaje aunque esto es un tema de controversia hoy en día.

Se define como la necrosis pancreática en la cual se comprueba infección por bacterias u hongos. La incidencia es del 17 %. Se desarrolla en el 36-71% de la necrosis pancreática, y es sin lugar a dudas el factor de riesgo más importante para la mortalidad, siendo la causa de la misma en el 80 % de la pancreatitis agudas severas.

Actualmente no se discute la realización de una toilette en estos pacientes ya que sin ella la mortalidad es del 100 % la discusión se centra en que tipo de toilette.

En cuanto a la microbiología su gran mayoría proviene del intestino, (**Moody 1995**) y en el 75 % es monomicrobiana.

40 %	E. Coli
18 %	Klebsiella
18 %	Enterobacter
14 %	Estreptococo
10 %	Estafilococo Aureus
9 %	Proteus
8 %	Seudomona
8 %	Bacteroides
8 %	Enterococo
7 %	Candida

Tabla extraida de trabajos de Gerzof (1987)- Beger (1986).

Actualmente se ha visto un cambio en la flora como resultado del uso sistemático de antibióticos contra Gram - y anaerobios en la pancreatitis aguda severa y en la necrosis pancreatica, ademas de haber demostrado una disminución en cuanto al porcentaje de complicaciones infecciosas y mortalidad.

36 %	Estafilococo Spp
17 %	Candida
13 %	Enterococo
11 %	E.Coli
9 %	Klebsiella
6 %	Estreotococo Spp
4 %	Seudomona
2 %	Morganella Morgani
2 %	Bacteroides Fragilis

Tabla extraida de relevo intraoperatorio Uhl (2000)

Comparacion entre germenes pre utilizacion de antibioticoterapia profilactica en la necrosis de estudio publicado en Gastroenterology 1986 y del trabajo de Gloor de 1999.

Antibioticos Profilacticos	Si	No	
Gram positivos	84 %	22 %	p<0.0001
Gram negativos	40 %	71 %	p=0.005
Anaerobios	4 %	12 %	p=0.39
Hongos	36 %	6 %	p<0.00001

Raty en 1998 demostro en un estudio comparativo que la microbiologia de los pacientes portadores de una necrosis infectada a punto de partida de una pancreatitis litiasica y alcoholica son diferentes.

En las de origen litiasica se aislaron germenes con mas frecuencia que en la alcoholica 74 % y 32 % respectivamente. En la alcoholica mas frecuencia de gram positivos y en la litiasica mas frecuencia de gram negativos. Del analisis multivariado salio que la pancreatitis biliar constituia un factor independiente de riesgo de contaminacion de la necrosis con gram negativos. La explicacion posible estaria dada por las diferencias de las vias de llegada de los germenes en las dos etiologias. ,

Tratamiento Quirurgico de la Necrosis Pancreatica

Hoy en dia el tratamiento para la resolucio de la necrosis y de las colecciones infectadas puede ser quirurgico a cielo abierto o mediante laparoscopia, percutaneo o mixto y eventualmente endoscopico. Todas las tecnicas presentan riesgo de fistula digestivas, pancreaticas externa, hemorragia y a largo plazo de eventracion.

Las técnicas quirúrgicas son múltiples: laparostomía con reintervenciones programadas o a demanda, vías de abordaje transabdominal o retroperitoneal, asociados o no a lavados continuos o intermitentes, utilización del abordaje laparoscópico.

En cuanto al tratamiento quirúrgico hay dos tendencias terapéuticas, algunos centros operan solo las complicaciones sépticas (necrosis infectada, absceso pancreático), y otros centros hallan beneficio en cuanto a la reducción de la mortalidad de operar los pacientes con necrosis estéril pero extensa > 50 % y con scores de APACHE II elevado o mantenido en el tiempo.

Las resecciones pancreáticas que se preconizaban en los 60' ante el solo reconocimiento de la necrosis no se realizan actualmente se consideran excesivas e injustificadas ya que resecan parénquima sano y con tasas de mortalidad entre 30 al 60 %.

No se pueden justificar por los hallazgos intraoperatorios ya que el aspecto macroscópico de la glándula no se correlaciona con la afectación parenquimatosa siendo la TAC dinámica la que diferencia el tejido vital del comprometido.

En contraposición a las resecciones aparece la necrosectomía digital y evacuación de secreciones pudiendo identificar las venas esplénica, y mesentérica superior, esta técnica no es cuestionada pero se sabe que es frecuentemente incompleta en un único acto quirúrgico.

Por lo tanto la laparotomía con necrosectomía y drenajes cerrados convencionales está asociado a la necesidad de reexploraciones por cuadros sépticos a repetición ya que los drenajes son incapaces de sacar hasta el 50 % de los restos necróticos persistentes, siendo estos los causantes de hasta el 75 % de la mortalidad.

Dos técnicas quirúrgicas clásicas:

La Universidad de Ulm: Necrosectomía, cierre de la laparotomía y lavados continuos (8 litros día), a través de la transcavidad de los epiploones, con una mortalidad del 14 % informada por este centro, otros autores refieren 21-28 %.
Complicaciones: abscesos, hemorragia.

Bradley III : Necrosectomía con drenaje abierto de la transcavidad de los epiploones al exterior manteniendo separado el estómago en sentido cefálico y el colon transversal en sentido caudal mediante packing abierto cerrando por segunda con relaparotomías seriadas cada 48-72 horas.
Complicaciones: hemorragias, evisceración y eventración.
Mortalidad del 14 %.

Ambos procedimientos presentan complicaciones como ser fístulas pancreáticas en la gran mayoría autolimitadas, problemas en el vaciamiento gástrico por obstrucción duodenal y diabetes en el posoperatorio alejado por pérdida de parénquima sano.
No hay estudios comparativos entre ambas técnicas.

Buchler-Uhl (2000) tuvieron mediante la necrosectomía y lavado continuo cerrado un porcentaje de éxito del 67 % en la necrosis pancreática infectada en un solo procedimiento, un 22 % requirió una segunda intervención y el 11 % una tercera con un índice total de complicaciones del 44 %.

Fernandez-del Castillo (1998) informa de éxito en un solo procedimiento en el 69 %.

Warshaw (1998) reportó mortalidad del 6,2 % para el debridamiento y drenaje en pacientes con necrosis pancreática con síndrome inflamatorio de respuesta sistémica mantenida o agravada independiente de si estaba infectada o no.

No existe estudios randomizados comparativos entre las diferentes técnicas.

E.L.Bradley en Febrero de 1999 publica su opinión en la BJS comentando que de todas las técnicas quirúrgicas ninguna a sido superior a las otras, que las utilizó y tuvo buenos resultados.

Siendo su opinión y consejo para cirujanos que tratan pancreatitis aguda lo siguiente:

- drenaje cerrado para necrosis limitadas menores de 100 gr,**
- lavados a través del epiplon menor para necrosis más extensas pero limitadas a la región peripancreática y**
- **reexploraciones programadas con packing abierto para necrosis que se extienden más allá de los ángulos colónicos.**

Hasta que no aparezcan estudios comparativos este algoritmo selectivo parecería razonable.

Lavado Peritoneal

En 1976 Ranson observa una mejoría sustancial en la fisiología respiratoria y cardiovascular con lavados peritoneales iniciados dentro de las 48 horas de instalada la enfermedad y realizados diariamente durante 2 a 4 días, con una reducción de la mortalidad temprana

(la relacionada con el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica .SIRS) pero no con la mortalidad alejada (relacionada con las complicaciones sépticas). Esta mejoría estaría relacionada con la eliminación de la cavidad abdominal de amilasa, lipasa, fosfolipasa A2, complejos proteasas-antiproteasas, tripsinógeno, prostaglandinas, citoquinas etc.

Se comprobó experimentalmente que este exudado es capaz de producir hipotensión arterial, liberación de histamina, aumento de la permeabilidad vascular e inhibición de la función mitocondrial a nivel del hepatocito.

No se ha podido demostrar mediante un gran trabajo multicéntrico randomizado controlado llevado a cabo por **Mayer (1985)** ningún beneficio objetivable con su uso así como de otros autores como Mc Mahon e Imrie.

Ranson en 1990 va más allá de los beneficios tempranos del lavado peritoneal, observando una reducción de las complicaciones infecciosas pancreáticas así como de la mortalidad, fundamentalmente en pacientes con escores de Ranson de 5 o mayores y escores tomográficos de Balthazr D y E siempre y cuando el lavado se inicie antes de las primeras 48 horas y se continúe por lo menos por una semana. El número de pacientes de este estudio es pequeño para

lograr cifras significativas si bien se observa una tendencia hacia este beneficio en cuanto a la morbimortalidad tardía. El trabajo no explica el mecanismo de estas mejoras tardías.

Es un procedimiento que no está exento de complicaciones como ser las lesiones viserales, aumento de la dificultad respiratoria por aumento de la presión intrabdominal, sobrecarga hídrica y eventración a nivel de la introducción del catéter.

En conclusión el lavado peritoneal constituye un tema de controversia en cuanto a su utilidad si bien existiría una tendencia a aceptar que resultaría beneficioso durante la etapa de SIRS.

En junio del 2001 se publica en la BJS un metaanálisis sobre 8 trials clínicos randomizados prospectivos con un total de 333 pacientes portadores de pancreatitis aguda. Este metaanálisis no encontró mejoría en cuanto a la morbilidad ni mortalidad comparándolo con el grupo de pacientes control.

Procedimientos mínimamente invasivos.

En cuanto a los procedimientos percutáneos terapéuticos iniciales fracasaban en la mayor parte del tratamiento de las imágenes hipodensas observadas en la TAC. Las laparotomías efectuadas por el fracaso terapéutico percutáneo demostraron necrosis infectada.

La falla se debería a un error de valoración de las imágenes tomográficas en la cual no se sospecha la coexistencia de necrosis y la imposibilidad técnica de extraer todo el material necrótico por drenajes de 14 french. La experiencia induce a pensar que la necrosis infectada luego de un procedimiento percutáneo podría corresponder a una infección secundaria a este procedimiento.

Freeny (1998) realizó trabajo unicéntrico con pocos pacientes demostrando en algunos pacientes mejoría clínica mediante la técnica de drenaje guiado percutáneo.

Hoy en día hay un nuevo auge en cuanto a tratar de resolver esta temida complicación mediante un abordaje mínimamente invasivo, ya sea mediante guía imagenológica preferentemente TAC con introducción de drenajes de 24 french lo cual permitiría la extracción de restos necróticos. La vía de abordaje sería fundamentalmente posterior retroperitoneal tratando de respetar las estructuras vasculares y fundamentalmente el colon. Este procedimiento requiere de dilataciones progresivas por lo cual se realiza bajo anestesia general. La colocación de drenajes de doble luz permiten realizar además el lavado continuo. La duración de este procedimiento implica dejar el o los drenajes más allá del mes lo que requiere controles permanentes para evitar su oclusión, así como estudios contrastados para control de la cavidad así como el recambio de los mismos. Este procedimiento puede ser el único gesto terapéutico así como ser un procedimiento temporizador para luego proceder con el acto quirúrgico. Siendo estos procedimientos combinados así como el abordaje videoasistido la terapéutica más prometedora actualmente y bajo valoración.

Neoptolemos presentó en marzo del 2001 un trabajo en el cual realizó necrosectomía pancreática mediante técnicas mínimamente invasivas (MIPN). Técnica percutánea que necesito como promedio 3 procedimientos con un rango de 1 a 6. Concluyendo que este procedimiento mínimamente invasivo es una alternativa terapéutica a la necrosectomía abierta.

En cuanto a los procedimientos endoscópicos dependen de la localización de la necrosis pudiéndose realizar el drenaje transgástrico o transduodenal luego de repararlo ecoendoscópicamente. Este método está aun bajo evaluación.

Abceso Pancreático.

Incidencia del 2 %, aparición luego de las 5 semanas, y siendo fundamental su diferenciación de la necrosis pancreática infectada ya que el tratamiento y el pronóstico son diferentes (mejor pronóstico que la necrosis infectada)

La flora es similar a la de la necrosis pancreática pero con mayor porcentaje de flora polimicrobiana.

Su tratamiento inicial es la evacuación transparietal TAC guiada, secundariamente quirúrgica.

Seudoquiste Pancreático

1-8 % de incidencia.

Definido como una colección de líquido pancreático revestido por epitelio que persiste por más de 4 semanas.

Su drenaje debe considerarse si el pseudoquiste aumenta más allá de los 5-6 cm o causa dolor o estenosis gastroduodenal.

Así como también requieren intervención las infecciones de los mismos y los sangrados.

Drenaje quirúrgico, percutáneo o endoscópico pueden ser realizados ya que hay descriptos buenos resultados con los mismos aunque no hay trabajos randomizados comparándolos.

El drenaje percutáneo puede fallar si el pseudoquiste se encuentra en conexión con el ducto pancreático mayor. Al líquido drenado siempre debe realizarse un gram y cultivo.

A los de gran tamaño en la proximidad con estómago, duodeno se los puede drenar endoscópicamente mediante una quistogastrostomía quistoduodenostomía. Uno o mejor dos catéteres del tipo doble pigtail se deben colocar dentro del quiste para asegurar su drenaje.

Fistulas

Son causadas por ruptura de los ductos pancreáticos y deben sospecharse en pacientes que presentan ascitis masiva o derrames pleurales. Las fistulas pueden ser internas y comunicar con colon, intestino delgado y vía biliar o pueden ser externas comunicándose a través de la piel. La fistulografía puede ser suficiente para la investigación de las fistulas externas pero la CER continúa siendo el examen de elección para detectar fistulas internas. La cirugía es necesaria para tratar las fistulas persistentes.

Manejo del paciente con Pancreatitis Aguda de causa no clara (Idiopática).

Incidencia del 15 %.

Algunos autores discuten su existencia.

Un trabajo de Geenen (1998) en 196 pacientes con este diagnóstico en el 75 % de los casos luego de reevaluados se encontró una etiología, siendo la de mayor frecuencia la de origen litiasico (microcalculos, "sludge" barro biliar). Saliendo de este estudio que las tres principales causas de pancreatitis recurrente son la disfuncion del Esfínter de Oddi, el Pancreas Divisum y la pancreatitis cronica.

Se llega al diagnóstico luego de descartadas todas las demás causas, sin historia de ingesta de alcohol ni litiasis en la ecografía, deben ser descartados la hipertrigliceremia, hipercalcemia, historia de inmunosupresión, envenenamiento e infección por citomegalovirus.

Se debe considerar la colangiografía endoscópica retrógrada con papilotomía para descartar estricturas del conducto pancreático o cáncer temprano, aspirado para descartar microlitiasis, el pancreatograma puede mostrar un pancreas divisum. Si todos estos esfuerzos no muestran nada la colecistectomía laparoscópica empírica debe ser realizada, sobretodo si la historia es consistente con una pancreatitis aguda litiásica, historia familiar de litiasis y si el enzimograma hepático esta alterado.

Un error común es asumir que la ecografía normal excluye los cálculos sabiendo que los falsos negativos son del 5 %.

La colecistectomía laparoscópica es una opción empírica mas atractiva que otras alternativas como ser la manometría biliar, la Colangiografía endoscópica retrograda con Papilotomía Endoscópica por una posible disquinesia biliar.

Teniendo actualmente cada vez mas aceptación para su diagnóstico la ecografía endoscópica.

EPIDEMIOLOGIA Y MORTALIDAD EN LA PANCREATITIS AGUDA.

Se define según la etapa de la enfermedad en mortalidad temprana y tardía, ya sea dentro de la primera semana o luego de esta.

Clásicamente la principal causa de mortalidad temprana se daba a causa del SIRS y la mortalidad tardía por las complicaciones sépticas.

La mortalidad en la década del 80 en la primera semana de enfermedad se debía al síndrome de distres respiratorio del adulto en hasta un 60 %.

Actualmente las cifras han disminuido a nivel de un 30-40 % debido aun mejor entendimiento de la fisiopatología y al tratamiento energético de sosten en CTI.

En la etapa tardía la mortalidad es fundamentalmente a consecuencia de la necrosis infectada .

En 1987 en EE.UU hubo 108.000 hospitalizaciones (no incluye Hospital de Veteranos) con 2251 muertes.

En Escocia se realizó un estudio que abarcó desde 1984 a 1995 en el cual se estudiaron todos los pacientes portadores de pancreatitis aguda en un total de 19633 altas relacionadas a 13727 pacientes.

Hubo 10898 ingresos en 7083 pacientes de sexo masculino con una media de edad de 49 años. 8735 admisiones en 6669 pacientes de sexo femenino con media de edad de 62 años.

La incidencia anual de pancreatitis durante este periodo fue del 318 casos por millón (365 en hombres y 275 en mujeres).

La incidencia en 1985 fue de 258 casos por millon a 419 casos por millon en 1995, este incremento fue similar en ambos sexos.

En mujeres el aumento fue mayor ya que paso de 563 casos a 1014 por año y en hombres de 792 a 1070 por año.

La mortalidad global en los 12 años de este estudio fue de 7,5 %. Esta fue mayor en mujeres 9,4 % que en hombre 6,1 %.

La mortalidad bajo del 9,1 % en 1984 a 6,6 % en 1994.

En cuanto a la edad la mortalidad fue del 1-2 % para pacientes menores de 40 años y de mas del 18 % en pacientes mayores de 70 años.

El 58.7 % de las muertes fue en pacientes mayores de 70 años.

El porcentaje de mortalidad temprana fue del 53,7 %, la proporcion de muertes en los 3 primeros dias fue de 40,1 %.

El 78,4 % de las muertes ocurrio en pacientes mayores de 60 años.

De este estudio surgio un aumento de esta patologia que ya se habia comprobado en el periodo 1961-1985.

Hay un mayor aumento de incidencia en las mujeres jovenes, tambien un aumento parejo en la pancreatitis por alchol de similar porcentaje tanto en hombres como mujeres debido a la ingesta mas frecuente en las mujeres jovenes.

La mortalidad se ha estabilizado en 6-7 % similar a otros estudios recientes (Mann 94, de Beaux 95, Wilson 90, Lankisch 96).

Las muertes tempranas asociadas al SIRS son del 40-60 % en todos los grupos etarios y esta proporcion no ha mejorado en la ultima decada.

Se vio que el porcentaje de mortalidad temprana no esta asociado a la edad.

Igual este porcentaje es superior a los reportados por otros estudios prospectivos (McKay 97, Kingsnorth 95).

De particular relevancia el el hallazgo de que el 40 % de la mortalidad se da en los tres primeros dias.

De todo esto se desprende que se debe mejorar en el reconocimiento de esta enfermedad asi como de su traslado a centros de referencia en los pacientes graves con la premura de cuando se hace diagnostico de IAM en un paciente.

Renner analizo 405 muertes por pancreatitis aguda donde el 60 % murio antes de la semana siendo la causa principal los trastornos respiratorios.

En un gran hospital terciario americano la mortalidad es del 50 % en las dos primeras semanas.

Toh audito el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda en base a las guias de tratamiento del Reino Unido comprobando una mala utilizacion de estadificacion de severidad en los casos severos (19 %), baja rango de admision a unidad de cuidados intensivos (67 %) y de estos pacientes solo el 33 % tenian TAC.

Mann reporto que solo el 44 % de los pacientes con el diagnostico pre mortem de pancreatitis aguda tenian realizada una TAC.

En julio del 2001 Gloor et al publico estudio donde se analizaron 263 pacientes portadores de pancreatitis aguda en un centro terciario especializado en esta patologia.
La mortalidad global fue del 4 %, y del 9 % en pacientes con necrosis pancreatica.
Ningun paciente murio en las primeras dos semanas. El rango de mortalidad fue del dia 15 al 209 con una media de 91 dias.
Ranson ,APACHE, estado comorbido preexistente, indice de masa corporal, infeccion y la extension de la necrosis estuvieron significativamente asociado con la mortalidad. No obstante solo la infeccion de la necrosis fue un factor de riesgo independiente del estudio multivariable.
La ausencia de mortalidad en las primeras dos semanas en este estudio vuelve a jerarquizar la importancia en el pronostico y en el manejo de estos pacientes cuando estan en un centro de referencia especializado en esta patologia.

Proyecto:

- A) Transformar nuestro hospital en un centro de referencia nacional.
- B) Crear Protocolo de diagnostico y tratamiento.

Los requisitos fundamentales para poder ser un centro de referencia en esta patologia se basan en contar con infraestructura adecuada, y personal tecnico capacitado.

El Hospital Maciel cuenta con todos estos requisitos como ser:

Servicios de cirugia con experiencia en cirugia bilio-pancreatica

CTI-CI con experiencia en el manejo del paciente critico

Departamento de Imagenologia con Radiologia-Ecografia-TAC.

Servicio de Gastroenterologia con experiencia en Endoscopia y recientemente CER con PE.

Ademas de ser el Hospital que cuenta con en el mayor numero de consultas durante el año en todo el pais.

Sabiendo que los mejores resultados en esta patologia se dan en centros especializados donde el paciente es manejado por un equipo multidisciplinario siguiendo un protocolo establecido y donde el cirujano es el pivot fundamental, ya que es el primero en valorar al paciente a su ingreso y realizar las primeras maniobras de sosten, maneja las complicaciones que requieren de maniobras invasivas exepcto la CER/PA asi como es el encargado de la resolucion definitiva cuando el origen es litiasico asi como del seguimiento deel paciente luego del alta.

Por lo que el plan diagnostico y terapeutico debe ser el mismo y estar en conocimiento pleno de todos los sectores por donde este paciente potencialmente complejo y grave transitara.

Realizando un estricto control de todos los procedimientos y terapeutica aplicada al mismo valorando sus resultados y fundamentalmente decidiendo dentro de este equipo la mejor terapeutica para ese paciente pero siempre dentro de un esquema ya establecido el cual sera valorado de forma prospectiva.

Ya que nuestro Hospital no cuenta con un protocolo actual y en funcionamiento se propone: un algoritmo de estudio inicial y de tratamiento fundamentalmente en base a la bibliografia revisada en este estudio, los recursos con los que cuenta nuestro centro asi como a la tendencia actual de la medicina que se basa no solo en la evidencia sino tambien en la eficacia, dandole

jerarquia al famoso “ costo beneficio”, tan poco tomada en cuenta en nuestra medicina y mas en un centro donde los recursos no son suficientes.

En lineas generales, en cuanto al diagnostico en la puerta de emergencia se sigue basando en la sospecha clinica, la orientacion humoral y la confirmacion imagenologica.

Pensamos que los criterios de Ranson en las primeras 24-48 h debido a su practicidad y eficacia diagnostica segun estudios randomizados comparativos lo cual lo ha hecho perdurar a traves de estos años debe seguir siendo el escore de valoracion inicial en la puerta de emergencia. Asi como la amilase debe ser dosificada inicialmente y de ser posible la lipasa.

El primer examen imagenologico a solicitar en la pancreatitis aguda debe ser la ecografia abdominal dependiendo de la severidad del episodio, los hallazgos ecograficos o ante dudas diagnosticas se debera solicitar TAC dinamica con contraste i/v.

Los pacientes con pancreatitis leve definida como menos de 3 criterios de Ranson podran ingresar a sala de cirugia general para su control evolutivo, aquellos pacientes con 3 o mas criterios deberan ingresar inicialmente a cuidados intermedios y de requerir soporte respiratorio se ingresara a CTI.

En cuidados intermedios y CTI la evolucion del paciente se monitorizara mediante el escore SAP II que es el que se utiliza actualmente en ese servicio.

Por lo cual se sugieren protocolos para diagnostico y tratamiento segun la severidad del cuadro.

Pancreatitis Aguda Leve

< 3 criterios de Ranson

En la Emergencia:

Diagnostico:

1) Clinico

- Sugestivo o alta sospecha

2) Humoral

-Amilasa en las primeras 24 horas o en cuadros evolucionados mas alla de las primeras 24 horas lipasa

Hemograma, Glicemia, Funcional y Enzimograma Hepatico, LDH

A las 48 horas : Funcion Renal, Calcemia y gasometria

Agregar Crisis en el alcoholico asi como valoracion inicial humoral de cualquier disfuncion organica inicial

3) **Imagenologico**

-Radiografia de Torax

-Radiografia de Abdomen solo para descartar diagnostico diferencial

-Ecografia.

- TAC con contraste i/v solo ante : duda diagnostica, irritacion peritoneal o shock.

Terapia Inicial en puerta :

-Aporte hidroelectrolitico

-SNG solo ante vomitos o gran distension gastrico- ileo importante

-Proquineticos en vomitos o ileo

-Analgesia en base a antiespasmoticos + Propoxifeno-Novemina y de persistir el dolor Meperidina en dilucion.

-AntiH2 solo en pacientes portadores de patologia gastroduodenal o en riesgo de complicaciones digestivas (alcoholicos)

-No estan indicados los antibioticos profilacticos de ningun tipo.

-Ingreso a sala de Cirugia con suspension de la via oral.

-La cual se podra retomar luego de 48 horas sin dolor mediante tolerancia para liquidos inicialmente y dieta progresiva de salud evitando grasas fundamentalmente.

- Una situacion especial sera el paciente en el cual la suspension de la via oral lleve mas de 1 semana se valorara la realizacion de alimentacion por sonda nasoyeyunal segun aporte basico.

-Del paciente ser portador de litiasis vesicular se realizara la colecistectomia no antes de las primeras 48 Hr tomando como parametros la normalizacion de todas las alteraciones asi como la ausencia de dolor.

-Siendo de preferencia la realizacion de colecistectomia laparoscopica y la realizacion sin excepcion de colangiografia intraoperatoria.

De ser un paciente sin etiología clara de su pancreatitis se realizarán los estudios para descartar otras causas menos claras, valorando la realización de colecistectomía laparoscópica profiláctica luego de discutir esta opción potencialmente terapéutica con el paciente.

En el caso de un paciente cursando una pancreatitis leve con elementos colangíticos definidos como ser la presencia de fiebre, litiasis coledociana y ictericia se instalará antibioticoterapia terapéutica en base a ampicilina-sulbactam y se valorará la realización de cirugía siguiendo los criterios iniciales antes mencionados.

Pancreatitis aguda severa.

3 o más criterios Ranson

En Emergencia:
Diagnóstico:

Clinico

Humoral:

Gasometría,
PVC, SV-Medicación de Diuresis estricta.

Imagenológico:

Tac con contraste i/v. (salvo falla renal valorar utilización de contraste yodado)

Terapéutica de Sosten:

- Valorar Función Respiratoria : Oxigenoterapia-IOT-ARM
- Valorar Función Cardíaca: Soporte Inotrópico
- Valorar Función Renal-mantenimiento de la diuresis-dialisis- hemofiltración.
- Valoración del Metabolismo- desbalance ácido-base-hipocalcemia
- Valoración Neurológica-Encefalopatía

No está indicado el inicio en la emergencia de la antibioticoterapia profiláctica.
Ingreso en Cuidados Intermedios y/o CTI de requerir sosten inotrópico intenso, hemodialisis en agudo o ARM.

Durante su estancia en CI-CTI de mantener la suspensión de la vía oral más allá de una semana se pondrá bajo nutrición enteral (nasoyeyunal de preferencia) o de no ser posible alimentación parenteral. En régimen hipercalórico-hiperproteico normo o hipolipídico.

Se repetirá la TAC a los 7-10 días o ante la aparición de complicaciones o disfunciones agudas.

De comprobarse infección en la vía biliar principal, fundamentalmente patrón obstructivo, dilatación coledociana con litiasis y/o fiebre y leucocitosis (no específicos) se iniciará antibioticoterapia terapéutica dirigida a los gérmenes de la vía biliar (ampicilina sulbactam-cefoperazona) y se deberá valorar la realización dentro en las primeras 24-72 hr de realizado el diagnóstico la realización de CER más PE, valorando según los hallazgos y resultados del procedimiento el dejar un drenaje nasoduodenal.

La realización de antibioticoterapia estará indicada cuando halla elementos de colangitis sobreagregados, u otro foco infecciosos extra pancreático comprobado (urinario-pulmonar-flebitis etc).

Ante el diagnóstico de necrosis pancreática ya definida y ante elementos sugestivos de infección (clínicos-poco específicos, gas en la TAC, shock séptico deterioro general durante una buena evolución) se valorará la realización de relevo bacteriológico mediante punción aspiración con aguja fina Eco-Tac guiado de la necrosis. Enviando el material a cultivo antibiograma y realizándole de inmediato un gram. De ser positivo se comenzará plan antibiótico de probada eficacia : Imipenem-Cilastatin de elección, Fluoroquinolonas, Cefalosporinas más Imidazólicos. Luego de instalada la antibioticoterapia y según la evolución del paciente se valorará la realización de necrosectomía ya que de no agravarse el paciente bajo antibioticoterapia la conducta expectante tiene un rol importante, ante cualquier agravación o persistencia de la MOF la cirugía estaría indicada.

La realización de punción aspiración para descartar infección no debe hacerse de forma profiláctica en todos los pacientes como tampoco precozmente (antes de los primeros 5-7 días generalmente). De realizarse sobre sospecha y de ser negativa se podrá repetir en la evolución.

En cuanto a la cirugía de la necrosis pensamos que se debe ser más conservador en su indicación así como en el procedimiento a realizar a la luz de los últimos resultados.

Pensamos que de todos los procedimientos conocidos se deberá optar por aquellos que han demostrado eficacia y fundamentalmente que sea un procedimiento conocido por el equipo quirúrgico.

Determinándose el procedimiento según los hallazgos intraoperatorios y fundamentalmente la extensión y agresividad del mismo según el porcentaje de necrosis.

Pensamos que la única indicación formal de cirugía inicial es ante el paciente portador de una pancreatitis fulminante ya que la mortalidad de la misma es casi del 100 % inicialmente y algunos pacientes sobreviven con necrosectomía y relaparotomías programadas o a demanda siendo igual la mortalidad muy alta.

Ante la mejoría clínica del paciente y el retiro de las medidas de sostén se deberá hacer su traslado a CI y luego a sala de Cirugía donde se realizará la colecistectomía de ser de origen litiasico según los parámetros ya mencionados así como la reinstalación gradual de la vía oral.

Bibliografía.

- 1) Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, et al: effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J Am Col Surg*, 1997; 184: 499-505
- 2) Agarwal,N, Pitchumoni,CS.Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas*,1986, 1:69-73
- 3) Anglade D: Faut-il conserver l'utilisation de scores spécifiques pour la détermination précoce de la gravité des pancréatites aiguës ?. *Ann Chir* 125:325-33, 2000
- 4) Appelros S, Borgström. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 86 (4), 465-470, 1999
- 5) Arenas Mirave JI, Bujanda Fernandez de Pierol L.Pancreatitis Aguda. *Rev. Esp. Enf. Diges.*,88, 12 (851-864), 1996
- 6) Balthazar EJ, Ranson JHC, Naiddich DP, et al: acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology*, 1985; 156: 767-772
- 7) Balthazar, EJ. CT. diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27, 19-37
- 8) Balthazar,EJ, Robinson, DL, Megigow,AJ, Ranson, JHC.Acute pancreatitis:value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 1990, 174:331-337
- 9) Bank,S,Wise,L,Gersten,M. Risk factors in acute pancreatitis.*Am.J.Gastroenterol.*,1983,78:637-640
- 10) Banks P. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterology*.92(3):377-389,1997
- 11) Bassi, C, Falconi, M, Talamini, G, Uomo, G, Papaccio,G, Dervenis,C et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;
- 12) Beger, HG, Bittner, R, Block, S, Buchler, M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective study. *Gastroenterology* 91:433. 1986
- 13) Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J. Surg.* 21, 130-135, 1997
- 14) Belghiti J. Traitement des pancréatites aiguës lithiasiques. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 1990, 26, n° 3, 93-100

- 15) Bernard JP, Barthet M. La pancréatite aiguë alcoolique: une entité autonome? *Gastroenterol Clin Biol*, 1995 19, 241-243
- 16) Blamey, SL, Imrie, CW, O'Neill, J, Gilmour, WH, Cartier, DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 1984, 25: 1.340-346
- 17) Bradley, EL III & Allen, K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161, 19-24
- 18) Bradley E. A clinically based classification for acute pancreatitis. *Arch Surg* 128: 586-590, 1993
- 19) Bradley III EL: A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. *Surg Gynecol Obst*, 1993; 177: 215-222
- 20) Bradley III EL. Necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.*, 86 (2), 147-148. 1999
- 21) Bosscha K, Hulstaert PF, Hennipman A, Visser MR, Gooszen HG, van Vrooohoven JMV, Werken C. Fulminant Acute Pancreatitis and Infected necrosis: Results of open management of the abdomen and planned reoperations. *J Am Coll Surg* Vol. 187, No 3, 255-262, 1998
- 22) Buchler M: Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Annals of Surgery* Vol. 232, No. 5, 619-626, 2000
- 23) Byrne JJ, Treadwell TL. Treatment of Pancreatitis: When do antibiotics have a role? *Postgraduate Medicine* Vol 85, No 4 1989
- 24) Cameron John L: *Advances in Surgery*, Vol 33, Ch7: 163-179, 1999
- 25) Carr-Locke D: Endoscopic Management of Pancreatitis. *Digestive Disease Week*, internet, 1999
- 26) Colombato LO. Antibioticos Profilacticos en la Pancreatitis Necrotica. *Acta Gastroenterol Latinom* 1993; 23(1) 124-127
- 27) Conférence de consensus : pancréatite aiguë. *Ann Chir* 2001 ; 126: 404-12
- 28) Cooper, MJ, Williamson, RCN, Pollack, AV. The role of peritoneal lavage in the prediction and treatment of severe pancreatitis. *Ann.R.Coll.Surg.Rngl.*, 1982, 64: 422-427
- 29) Cuilleret J, Balique JG, Barthelemy C, Bonnot P, Tiffet O, Baccot S. Quelle place pour la sphinctérotomie endoscopique dans le traitement des pancréatites aiguës ? *Chirurgie* 1998; 123: 131-8

- 30) Dervenis C, Bassi C. Evidence-based assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Br J Surg* 87 (3), 257-258. 2000
- 31) Fagniez PL, Rotman N, et al. Influence de la date de l' intervention chirurgicale sur le pronostic des pancréatites aiguës biliaires graves. *Chirurgie* 1998; 123:368-72
- 32) Fan ST, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *New England Journal of Medicine*; 328(4):228-32,1993
- 33) Fan,ST,Choi,TK,Lai,ECS,Wong,J. Prediction of severity of acute pancreatitis:an alternative approach. *Gut*, 1989, 30:1.591-1.595
- 34) Farkas G, Marton J, Mandi Y, Szederkenyi E. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 83, 930-936.1996
- 35) Feldman M, et al. Acute and chronic pancreatitis. In Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease* (6th ed., Vol 1), 831-3, 1998.WB Saunders
Fernandez Cruz L, Navarro S, Castells A, Saenz A. Late outcome after acute pancreatitis: functional impairment and gastrointestinal tract complications. *World J Surg* 21, 169-172, 1997
- 36) Folsch U, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers R, Creutzfeldt W and the German Study Group on Acute Pancreatitis. Early ERCP and Papillotomy Compared with Conservative Treatment for Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237-242
- 37) Frey CF, Bradley EL III, Beger HG. Progress in acute pancreatitis. *Sur Gyn Obst* vol 167,282-286. 1988
- 38) Glazer G, Mann DV. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1998; 42 (suppl 2):S1-13
- 39) Gloor B, Muller C, Worni M, Stahel P, Redaelli C, Uhl W, Buchler M. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg.* 2001; 136:592-596
- 40) Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 88 (7) , 975-979, 2001
- 41) Gottlieb K, et al. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastro* 91 (8):1553-7, 1996
- 42) Greenfield L: *Surgery, Scientific Principles and Practice*. Ch 31: 874-889, 1997

- 43) Hwang TS, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis. *Arc Surg*. 2000 ; 135:287-290
- 44) Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* vol 132 487-493. 1997
- 45) Imrie, CW, Benjamin, IS, McKay, Aj, MacKenzie, I, O'Neill, J, Blumgart, LH. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br. J. Surg*, 1978, 65:337-341.
- 46) Kelly TR, Elliot DW. Proper timing of surgery for gallstone pancreatitis. *Ama J Surg*. Vol 159. 1990
- 47) Kemppainen E, Mayer J, Puolakkainen M, Raraty J, Slavin and JP Neoptolemos. Plasma trypsinogen activation peptide in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 88(5), 679-680. 2001
- 48) Kivisaari L, Somer K, Standerskjold-Nordestam CG et al: A new method for diagnosis of acute hemorrhagic-necrotizing pancreatitis using contrast enhanced CT. *gastrointestinal Rad*, 1984; 9: 27-30
- 49) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1983;13:818-29
- 50) Lankisch Paul G: *The Surgical Clinics of North America, Acute and Chronic Pancreatitis*. Vol 79, Nro 4, 1999
- 51) Levy P, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during feeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997;40:262-266
- 52) Liu CL, Lo CM, Fan ST. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and management. *World J Surg* ,21, 149-154, 1997
- 53) Lucarotti ME, Virjee J, Alderson D. Selección de los pacientes y del momento oportuno para la práctica de tomografía axial computarizada dinámica en la pancreatitis aguda. *Br J Surg (Ed. esp.)* vol 80, 20-23. 1994
- 54) Luiten EJT, Hop WJC, Lange JF et al: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis, *Ann Surg*, 1995; 222:57-65
- 55) McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 86 (10) 1302-1305, 1999

- 56) Meek K, Toosie K, Stabile B, Elbassir M, Murrell Z, Lewis R, Chang L, de Virgilio C. Simplified admission criterion for predicting severe complications of gallstone pancreatitis. *Arch Surg.* 2000;135:1048-1054
- 57) McMahon, MJ, Pickford, IR, Playforth, MJ. Early prediction of severity of acute pancreatitis using peritoneal lavage. *Acta Chir. Scand.*, 1980, 146:171-175
- 58) Meter P, Robert J, Clavien PA, Rohner A. Conservative Treatment of Acute Pancreatitis
Hepato-Gastroenterol. 38(1991)124-128
- 59) Millat B. Pancréatite aiguë: étiologie, diagnostic, évolution. *Le Revue du Prcticien* 49, 311-319, 1999
- 60) Mithofer K, Mueller PR, Warshaw AL. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J. Surg.* 21,162-168. 1997
- 61) Navarro, PN, Mata, GV, Torres-Puchol, JH. severe acute pancreatitis (letter). *Crit. Care Med.*, 1987, 15:338-339
- 62) Neoptolemos, JP, Carr-Locke, DL, London, NJ, Bailey, IA, James, D & Fossard, Dp. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conventional treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet.*; ii:979-83. References. 1988
- 63) Norton SA, Alderson D. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis. *Br J Surg* 87 (12), 1650-1655, 2000
- 64) Norton J: *Surgery, Basic Science and Clinical Evidence.* Ch 28: 517-546, 2001
- 65) Osborne, HD, Imrie, CW, Carter, DC. Biliary surgery in the same admission for gallstone-associated acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 1981, 146:171-175
- 66) Papo T, Le Thi Huong D, Godeau P, Piette JC. Pancréatites et maladies systémiques. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21, 768-775
- 67) Paye F, Frileux P, Lehman P, Ollivier JM, Vaillant JC, Parc R. Reoperation for severe pancreatitis: a 10-year experience in a tertiary care center. *Arch Surg.* 1999; 134:316-320
- 68) Pederzoli, P, Bassi, C, Vsentini, S, Campedelli, A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg. Gynecol. Obstet.* 480. 1993
- 69) Platell C, Cooper D, Hall JC. A meta-analysis of peritoneal lavage for acute pancreatitis.

J Gastro Hep 16 (6), 689-693. 2001

70) Powell JJ, Miles R, Siriwardena AK. antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. British Journal of Surgery. 1998; 85(5):582-587

71) Powell JJ, Campbell E, Johnson CD and AK Siriwardena. Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland. Br J Surg 86 (3), 320-322. 1999

72) Powell JJ, Murchinson JT, Fearon KCH, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. Br J Surg 87 (10), 1375-1381, 2000

73) Ranson, JHC, Rifkind, KM, Roses, Df, Fink, KW, Eng, k, Spencer, FC. Prognostic signs and role of operative management in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 1974, 139:69-81

74) Ranson, JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. Am . J. Gastroenterol., 1981, 77:633-638

75) Ranson JHC. The current management of acute pancreatitis. Adv Surg vol 28, 93-112. 1995

76) Ranson JHC. Diagnostic Standards for Acute Pancreatitis. World J Surg 21, 136-142, 1997

77) Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. World J. Surg. 21, 155-161, 1997

Rocco, JR, Freitas, ECC, Noe, Ram, Sabino, J, Ginzburg, D, David, CMN. Escore prognostico da Pancreatite Aguda Grave (EPPAG) em pacientes criticos. Rev. Bras. Terap. Intens. 1995, 7:55-70

78) Saino V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. Lancet 1995; 346:663-7

79) Sarr MG, Nagorney DM, Mucha P, Farnell MB, Johnson CD. Pancreatitis aguda necrotizante: tratamiento planificado de acuerdo con el estadio evolutivo mediante necrosectomia/desbridamiento y cierre primario diferido de la herida operatoria con drenajes. Br J Surg Vol 78 576-581. 1991

80) Schupisser, JP, Grotzinger, U, ven der Linden, J, Gyr, N. Early prognosis of acute pancreatitis. Helv. Chir. Acta, 1984; 51:661-663

81) Skinazi F, Levy P, Bernades P. Les pancréatites aiguës alcooliques révèlent-elles toujours une pancréatite chronique? Gastroenterol Clin Biol, 1995, 19, 266-269

82) Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, Hartley MR, Hughes M, Garvey C, Rowlands P and JP Neoptolemos. Br J Surg 88 (3), 476-476. 2001

83) Steinberg, W, Tenner,S. Acute pancreatitis. NEJM 330(17): 1198-1210, 1994

84) Tenner S, DubnerH, Steinberg W.Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta analysis. Am J of Gastro 89(10):1863-6, 1994

85) Tenner S,Banks PA. Acute pancreatitis:nonsurgical management. World J. Surg. 21 143-148, 1997

86) Toh SKC, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. Gut 46:239-243, 2000

87) Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assesment and multiple factor scoring systems. Br J Surg 1990:77(11):1260-64

88) Windsor AC, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut. 1998; 42(3):431-435