



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6012

ISSN: 0001-6002

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Álvarez-Aguilar,, Pablo Andrés; Dobles-Ramírez, Carlos Tobías
Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial
Acta Médica Costarricense, vol. 61, núm. 1, 2019, Enero-Marzo, pp. 13-21
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43458377003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial

(Acute pancreatitis: pathophysiology and initial management)

Pablo Andrés Álvarez-Aguilar,^{1,3} Carlos Tobías Dobles-Ramírez²

Resumen

La pancreatitis aguda es un trastorno intracelular del calcio en las células pancreáticas, el cual constituye la vía final común de múltiples estímulos etiopatogénicos y puede desencadenar cambios necroinflamatorios locales, efectos multisistémicos y compromiso en órganos distantes. Todo esto lleva a los pacientes a múltiples complicaciones por disfunción orgánica e infección.

El diagnóstico adecuado y oportuno, el abordaje según severidad y la optimización de la terapia nutricional, así como una adecuada analgésica, reanimación hídroelectrolítica, detección de disfunción orgánica y de complicaciones locales e infecciosas, determinan el desenlace clínico de dicha patología.

Se realizó una revisión narrativa incluyendo estudios clínicos, guías de manejo, protocolos y revisiones pertinentes, y se aporta un enfoque desde el punto de vista de medicina crítica para el abordaje inicial de esta patología.

Descriptores: pancreatitis aguda, peritonitis, necrosis, hipertensión intraabdominal, síndrome compartimental abdominal.

Abstract

Acute pancreatitis is an intracellular calcium disorder in pancreatic cells, which constitutes the final common pathway of multiple etiopathogenic stimuli and can trigger local necroinflammatory changes, multisystemic effects and compromise distant organs. All of this leads to multiple complications due to organ dysfunction and infection in patients.

The adequate and opportune diagnosis, the approach according to severity and the optimization of the nutritional therapy; as well as an adequate analgesic, hydroelectrolytic resuscitation, the detection of organic dysfunction and of local and infectious complications, determine the clinical outcome of this pathology.

A narrative review was carried out including clinical studies, management guidelines, protocols and reviews. An initial approach for this pathology, from the critical medicine point of view, is provided.

Keywords: Acute pancreatitis, peritonitis, necrosis, Intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome.

Fecha recibido: 24 de setiembre 2018

Fecha aprobado: 08 de noviembre 2018

Afiliación de los autores:

¹Posgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, CCSS-UCR.

²Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Calderón Guardia.

³Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, UCR.

Abreviaturas: DAMP, moléculas con patrones moleculares asociados a daño; NFκB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TAC, tomografía axial computarizada.

Fuentes de apoyo: no se contó con fuentes de apoyo externas.

Conflicto de interés: no hay conflicto de interés económico o académico asociado a esta publicación.

✉ pabloalvarez83@gmail.com

La pancreatitis aguda es un trastorno intracelular del calcio en las células pancreáticas, que puede desencadenar cambios necroinflamatorios y complicaciones locales y sistémicas.¹

En los Estados Unidos es la causa número 21 de ingreso hospitalario y la principal causa de ingreso por motivo gastrointestinal (13 a 45 casos por 100 000 habitantes).¹ Cada año ocurren en ese país más de 250 mil casos y cerca de 3 mil fatalidades, con costos de hospitalización que superan los 2,5 billones de dólares.²

La mortalidad en los casos leves oscila en cerca del 1 % y llega al 35 % en los casos severos. Ante la presencia de síndrome compartimental abdominal, las fatalidades pueden llegar al 49 %.^{3,4}

Según el Colegio Americano de Gastroenterología, el diagnóstico de la pancreatitis aguda se basa en la presencia de 2 de 3 de los siguientes criterios: (i) dolor abdominal consistente con la enfermedad, (ii) amilasa o lipasa séricas mayores de 3 veces el límite superior normal, (iii) hallazgos característicos en los estudios de imagen.⁵

La realización de US de abdomen se recomienda para todos los pacientes, ya que permite diferenciar entre etiología biliar y no biliar, orienta ante la presencia de dilatación de la vía biliar o sospecha de colangitis, y en pacientes mayores de 40 años, evaluar la posibilidad de neoplasia pancreática. La tomografía de abdomen contrastada o imágenes de resonancia magnética se debe reservar para los pacientes con diagnóstico no claro -parte de la evaluación de diagnósticos diferenciales que así lo ameriten-, los que no mejoran tras 48-72 horas de admisión hospitalaria, o posteriormente para evaluar complicaciones locales.^{5,6}

Fisiopatología

El calcio es un ion cuya concentración es robustamente regulada en las células pancreáticas.⁷ La generación de señales citosólicas es un fenómeno con múltiples y complejos eventos que regulan los niveles de calcio libre intracelular. En estado de reposo, las células acinares presentan oscilaciones lentas en los niveles de calcio. En condiciones fisiológicas, la estimulación máxima de estas células por sustancias como la acetilcolina o

la colecistocinina, se asocia con aumento en la frecuencia de estas oscilaciones, sin cambios significativos en su amplitud; este aumento de frecuencia desencadena activación de kinasas calcio dependientes como la calmodulina, y llevan a activación de fenómenos exocíticos. En contraste, concentraciones supramáximas de secretagogos se asocian con espigas de calcio de mayor amplitud, las cuales bloquean subsecuentes oscilaciones en el nivel intracelular de calcio e inhiben la secreción de vesículas por distintos mecanismos.⁸

Con propósitos académicos se distinguen 4 fases de la fisiopatología de la pancreatitis aguda:⁹

Fase intracelular: debido al aumento desregulado en calcio citosólico por factores tóxicos y estrés celular. Ocurre además lesión del retículo endoplásmico y se ha observado aclaramiento anormal del calcio y disfunción mitocondrial, por lesión del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. Todo esto lleva a secreción ductal y acinar anormal, activación intracelular de zimógenos, ruptura de organelas y necrosis.^{10,11}

Fase intra-acinar: la activación de zimógenos por la catepsina B de forma sostenida desencadena estrés oxidativo,¹²⁻¹⁴ el cual junto con la lesión mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, favorece mecanismos de necrosis,^{15,16} apoptosis y autofagia.^{17,18} La lesión acinar se asocia con liberación de DAMPs, activación del inflamosoma⁹ y activación del NFκB, y una respuesta celular inflamatoria a nivel local que perpetúa la lesión inicial.¹⁵

Fase pancreática: la lesión acinar favorece liberación de citoquinas y quimioquinas, desencadenando infiltración pancreática por leucocitos generando un sistema local con retrocontrol positivo, lo que perpetúa la lesión y favorece el desarrollo de complicaciones sistémicas.¹⁴

Fase sistémica y síndrome de disfunción orgánica múltiple: la extensión de la respuesta inflamatoria pancreática lleva a anormalidades en la microcirculación peripancreática, trastornos de coagulación, aumento de endotelina, activación plaquetaria, aumento de IL-1β, IL-6, IL-17, IL-22 y factor de necrosis tumoral α, los cuales causan aumento de permeabilidad de la barrera intestinal con translocación bacteriana,^{19,20} además de un desbalance en el microbioma habitual.^{20,21}

Cuadro 1. Definiciones morfológicas en la pancreatitis aguda⁶

1. Pancreatitis edematosa intersticial
Inflamación aguda del parénquima pancreático y tejido peripancreático, pero sin tejido necrótico reconocible <i>Criterios en la tomografía contrastada:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Captación de medio de contraste en el parénquima pancreático • Ausencia de hallazgos de necrosis peripancreática
2. Pancreatitis necrotizante
Inflamación asociada con necrosis parenquimatosa pancreática o necrosis peripancreática <i>Criterios en la tomografía contrastada:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de captación de medio de contraste en el parénquima pancreático • Hallazgos de necrosis peripancreática

La inflamación sistémica asociada con estos cambios fisiopatológicos lleva a compromiso de órganos distantes y es responsable de la disfunción orgánica múltiple.²²⁻²⁴

Se han descrito factores genéticos relacionados con la regulación del calcio, activación de zimógenos y patrones de secreción ductal que favorecen el desarrollo de patología pancreática,²⁵ los cuales ante estímulos específicos, se asocian con un mayor riesgo relativo de desarrollo de patología pancreática.²⁶ Las diferentes entidades clínicas asociadas con pancreatitis aguda comparten esta fisiopatología.²⁷

Etiología

Las causas más comunes de pancreatitis aguda van a ser litos o barro biliar en 40 – 50 % de los casos; el alcohol es la

segunda causa más frecuente con 20 – 40 %. Causas menos frecuentes incluyen medicamentos, postcolangiopancreatografía retrógrada endoscópica, trauma, cirugía, hipercalcemia e hipertrigliceridemia.^{3,28}

Manejo

Reanimación y manejo de fluidos

En la pancreatitis aguda se describe una importante fuga capilar que puede conducir al paciente a una disminución del volumen circulante efectivo, *shock* y hemoconcentración.²⁹ La reanimación con líquidos es uno de los pilares fundamentales del manejo inicial y debe tener como meta alcanzar parámetros hemodinámicos óptimos y acordes para la condición clínica del paciente,³⁰ sin embargo, las características vasculares

Cuadro 2. Complicaciones locales de la pancreatitis aguda
<p>1. Colección aguda de líquido peripancreático</p> <p>Fluido peripancreático asociado con pancreatitis edematosa intersticial sin necrosis peripancreática asociada. Este término aplica solamente a áreas de líquido observadas en las primeras 4 semanas luego del inicio del proceso edematoso intersticial y sin hallazgos compatibles con pseudoquiste.</p> <p><i>Criterios en la tomografía contrastada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurre en el contexto de pancreatitis edematosa intersticial. • Colección homogénea con densidad de líquido • Confinado por planos peripancreáticos normales • Sin cápsula definida <p>Adyacente al páncreas (sin extensión intrapancreática)</p>
<p>2. Pseudoquiste pancreático</p> <p>Colección encapsulada de líquido con una pared inflamatoria bien definida, usualmente fuera del páncreas y con mínima o sin necrosis. Suele ocurrir luego de 4 semanas tras el inicio de una pancreatitis edematosa intersticial.</p> <p><i>Criterios en la tomografía contrastada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien circunscrita, usualmente redondeada u ovalada • Densidad de líquido homogénea • Ausencia de componente no líquido • Pared bien definida y completa <p>La maduración usualmente requiere > 4 semanas luego del inicio de pancreatitis aguda, en el contexto de pancreatitis edematosa intersticial.</p>
<p>3. Colección necrótica aguda</p> <p>Colección con cantidad variable de líquido y tejido necrótico asociado con pancreatitis necrotizante; la necrosis puede involucrar el parénquima pancreático y los tejidos peripancreáticos.</p> <p><i>Criterios en la tomografía contrastada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurre en el contexto de pancreatitis aguda necrotizante. • Densidad heterogénea de grado variable y en distintas localizaciones (puede parecer homogéneo inicialmente) • Sin pared definida encapsulando la colección <p>Localización intra o extrapancreática</p>
<p>4. Necrosis amurallada (Walled-off necrosis -WON-)</p> <p>Colección pancreática madura encapsulada o necrosis peripancreática que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Usualmente ocurre > 4 semanas luego del establecimiento de la necrosis pancreática.</p> <p><i>Criterios en la tomografía contrastada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogénea, con densidad líquida y no líquida con grado variable de loculación (algunas pueden aparecer homogéneas) • Pared bien definida y completamente encapsulada • Locación intrapancreática o extrapancreática <p>La maduración suele requerir 4 semanas luego del inicio de la necrosis pancreática aguda.</p>

del paciente y las propiedades del fluido administrado van a repercutir en el desenlace.³¹

Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología recomiendan una administración “agresiva” de líquidos en el paciente con pancreatitis aguda con 250-500 mL/h, por las primeras 12-24 horas.⁵ Estos valores pueden ser altamente peligrosos si se aplican de forma literal y con poco juicio clínico. El término “hidratación agresiva” en los estudios ha significado en promedio 4,5 litros en las primeras 24 horas con un rango de 3,5 a 4,5; la aplicación no juiciosa de las guías podría llevar a cantidades significativamente mayores.²⁸

Con la administración usual de líquidos se ha documentado mayor puntaje de APACHE, necesidad de ventilación mecánica, sepsis, síndrome compartimental abdominal y muerte.³² La hemodilución rápida que busca hematocrito < 35 se ha asociado también con mayor porcentaje de sepsis, aparición más temprana de infección, mayor puntaje de APACHE, menor aclaramiento de creatinina y más del doble de mortalidad.³³

La administración excesiva de líquidos puede llevar a edema peripancreático con mayor porcentaje de necrosis,³¹ incremento de presión venosa central con edema renal, aumento de presión venosa renal y elevación el riesgo de lesión renal aguda,³⁴ edema intestinal, ascitis, hipertensión abdominal y síndrome compartimental abdominal; esto empeora el desenlace clínico del paciente y aumenta aún más el riesgo de lesión renal aguda.³⁵ Estas alteraciones comprometen el desempeño ventilatorio y cardiovascular del paciente y perpetúan los mecanismos causales del síndrome compartimental, del síndrome multicompartmental y del síndrome de disfunción orgánica múltiple.^{4,35}

Más que considerar los fluidos como una intervención buena o mala, se les debe utilizar juiciosamente y tener en cuenta que mientras el proceso fisiopatológico continúa activo, el líquido administrado va a fugarse, por lo que empeorará el cuadro y la evolución subsecuente.

La administración de cristaloides debe ser la regla inicial, con preferencia de soluciones balanceadas sobre solución de NaCl al 0,9 %.⁵ Los pacientes que reciben en las primeras 24 horas más de 4 litros de soluciones, presentan mayor deterioro ventilatorio que los que reciben menor volumen.³⁶

Una estrategia adecuada incluirá uso temprano de solución balanceada, guiado por parámetros hemodinámicos estáticos y dinámicos, con un bolo inicial en los casos leves de 20 cc/kg y 10 cc/kg en los casos severos, durante la primera hora, seguido de una infusión de 2-3 cc/kg en casos leves y 1-2 cc/kg en los casos severos.^{37,38} Se puede ser más permisivo en los casos leves dada la fisiopatología del proceso subyacente, pero en los severos se debe procurar administrar menos de 4 L de cristaloides en las primeras 24 horas, siempre asegurando optimización hemodinámica y vigilando gasto urinario, función renal y hematocrito. La presión venosa central no es un parámetro para monitoreo, debido a la gran fuga capilar y la hipoalbuminemia. Se puede utilizar albúmina si la medición inicial en suero es menor a 2 g/dL, o si se desea evitar mayor balance positivo.²⁹

Analgesia

El dolor es frecuentemente el síntoma principal de los pacientes con pancreatitis, por lo que debe ser abordado de forma temprana y agresiva, con evaluación frecuente y analgesia con múltiples medicamentos y modalidades.³ En distintos estudios se han probado acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos, todos con rango aceptable de seguridad, siempre y cuando se individualice según las condiciones del paciente.³ Cabe destacar que con frecuencia se sobreutilizan opiáceos y buscapina de forma inadecuada, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos y el acetaminofén se emplean de manera subóptima.³⁹

Se deben alcanzar niveles adecuados de analgesia con múltiples modalidades farmacológicas, incluido el uso de bloqueo epidural en casos moderado y severos.³ El bloqueo epidural se ha asociado con disminución de mortalidad,⁴⁰ menor extensión de la necrosis, control de acidosis, vasodilatación esplácnica y mejora de microcirculación en el lecho peripancreático.⁴¹

Clasificación

Desde el punto de vista morfológico, la pancreatitis aguda se clasifica en dos tipos: pancreatitis edematosa intersticial y pancreatitis necrotizante (Cuadro 1).⁶ De acuerdo con severidad, hay 4 categorías de pancreatitis aguda (Cuadro 2).⁴² La división de los casos de pancreatitis aguda en leves, moderados, severos y críticos, tiene implicaciones pronósticas y de manejo sumamente importantes, ya que la mortalidad

Cuadro 3. Clasificación de la pancreatitis aguda, según determinantes clínicos de severidad⁴²

	Leve	Moderada	Severa	Crítica
Necrosis (peri) pancreática	No	Estéril	Infectada†	Infectada†
	y	o	o	y
Fallo orgánico*	No	Transitorio‡	Persistente§	Persistente§
<p>* Fallo orgánico: puntuación mayor o igual a dos en uno de los tres sistemas evaluados (cardiovascular, respiratorio y renal), según es puntaje de fallo orgánico relacionado con sepsis (SOFA), o en los siguientes parámetros: cardiovascular: requerimiento de soporte inotrópico; respiratorio: PaO₂/FiO₂ < 300 y renal: creatinina > 2 mg/dL.</p> <p>† Infectada: presencia de burbujas en el tejido necrótico peripancreático identificado en tomografía, cultivo positivo obtenido por aspiración por aguja fina o cultivo positivo obtenido durante el primer drenaje o necrosectomía.</p> <p>‡ Transitorio: evidencia de daño en el mismo órgano por menos de 48 horas.</p> <p>§ Persistente: evidencia de daño en el mismo órgano por más de 48 horas.</p>				

asociada con pancreatitis leve oscila alrededor del 1 %, mientras que supera el 35 % en pancreatitis severa y crítica.³ El balance entre factores proinflamatorios / antiinflamatorios y entre lesión por necrosis / apoptosis, es uno de los determinantes de la severidad en un paciente individual.¹¹

Los pacientes que no respondan a la resucitación inicial, los que presenten falla orgánica persistente o complicaciones locales, deben ser transferidos a centros de mayor volumen. Los centros de alto volumen (> 118 casos por año) tienen una mortalidad un 25 % menor.⁴³

Imágenes

El diagnóstico de pancreatitis incluye en sus criterios la presencia de imágenes compatibles con el diagnóstico.⁵ La clasificación de Atlanta de 1992 define morfológicamente las pancreatitis agudas y las colecciones pancreáticas y peripancreáticas en la tomografía computarizada (Cuadro 1),⁴⁴ sin embargo, estos estudios rara vez se justifican en los primeros días y su realización tardía se asocia con mejor certeza diagnóstica,⁴⁵ ya que en los primeros 3-4 días son poco confiables en la detección de la extensión de la necrosis y la presencia de colecciones, por lo que solamente se debe realizar en los casos en que se sospechen catástrofes abdominales (como perforación, sangrado, isquemia), los que presentan abdomen agudo (sin que esto retrase la evaluación quirúrgica), o los que no mejoran tras 5-7 días de inicio de tratamiento.^{3,46}

Evaluación etiológica

Se debe investigar las causas más probables y comunes en el paciente, con el objetivo de individualizar situaciones que requieren manejo particular, como la identificación de litos, la suspensión de medicamentos asociados a pancreatitis aguda o aféresis, en casos de pancreatitis con triglicéridos mayores a mil.^{47,48}

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

En casos en los cuales se sospecha obstrucción biliar o colangitis, se debe realizar una colangiopancreatografía

retrógrada endoscópica (CPRE) con papilotomía, en las primeras 24 horas;^{49,50} sin embargo, no se debe efectuar de rutina en pacientes con pancreatitis leves ni moderadas, ya que se asocia con mayores complicaciones.⁵¹ Tampoco en pacientes sin colangitis,⁵² dado que se puede asociar con mayor morbilidad y su relación riesgo - beneficio no es óptima.⁵³ Una revisión sistemática con 8 estudios de CPRE en pacientes sin colangitis, no evidenció reducción de mortalidad, complicaciones de la pancreatitis ni fallo orgánico, si este procedimiento se hacía de forma temprana.⁵⁴ En pacientes sin colangitis se puede valorar realizar el procedimiento antes de la colecistectomía laparoscópica si hay alta sospecha de litos en el ducto biliar, o posoperatorio de colecistectomía laparoscópica si se demuestran litos con colangiograma.⁵²

Nutrición

No es necesaria la resolución completa del dolor ni la normalización de los niveles de enzimas pancreáticas para reiniciar dieta, siempre y cuando haya ausencia de dolor severo, náuseas, vómitos e fleo severo.⁵⁵ El deseo del paciente por comer es el mejor predictor de tolerancia oral en pacientes con pancreatitis, y la alimentación, tomando en cuenta este parámetro, se asocia a menor tiempo de ayuno y menor estancia hospitalaria.⁵⁶

Los pacientes con pancreatitis deben recibir nutrición enteral temprana al ingreso con dieta sólida hipograsa.⁵⁷ Cerca del 70 % de los pacientes toleran dieta sin necesidad de sonda enteral⁵⁸ y no hay evidencia de superioridad de la sonda nasoyeyunal sobre la nasogástrica, y esta última funciona hasta en el 80 % de los casos.^{59,60}

El inicio temprano de dieta se asocia con disminución de mortalidad en un 64 % (RR = 0,36, 95 % CI 0,20–0,65, P= 0,001), así como reducción en un 61 % en la frecuencia de fallo multiorgánico (RR = 0,39, 95 % CI 0,21–0,73, P = 0,003).^{43,61} Cabe aclarar que estos beneficios se pierden si la alimentación se retrasa en más de 48 horas, siendo máximos si se inician en las primeras 24 horas.^{62,63} El papel de la inmunonutrición ha sido ampliamente estudiado en pancreatitis aguda, con resultados discordantes, por lo que de momento no se recomienda de

Cuadro 4. Complicaciones de la pancreatitis aguda^{84,85}

Locales	Sistémicas
<p>Colecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colección aguda de líquido peripancreático • Pseudoquistes • Necrosis <p>Colección necrótica aguda</p> <p>Necrosis amurallada</p> <p>Compresión vascular</p> <p>Obstrucción gastrointestinal</p> <p>Estenosis biliar por compresión</p> <p>Infección/abscesos</p> <p>Hemorragia: intraperitoneal, sangrado gastrointestinal,</p> <p>Trombosis esplénica/porta</p> <p>Fístula pancreático-pleural</p>	<p>Pulmonar: hipoxia, atelectasias, neumonía, derrame pleural, distrés respiratorio agudo</p> <p>Cardíaca: shock, derrame pericárdico, arritmias</p> <p>Hematológica: coagulación intravascular diseminada, síndrome urémico hemolítico</p> <p>Renal: azotemia, oliguria, lesión renal aguda.</p> <p>Metabólica: hipocalcemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, acidosis</p> <p>Sistema nervioso central: psicosis, encefalopatía, retinopatía (Purtscher-like)</p> <p>Periférico: necrosis grasa, artritis</p> <p>Misceláneas: rabdomiolisis</p>

rutina el uso de probióticos, prebióticos, ni elementos traza.⁶⁴ La suplementación con glutamina se asocia con menor tasa de infección, disfunción orgánica y mortalidad.⁶⁵

Evaluación ante la sospecha de infección

La mortalidad de los pacientes se modifica significativamente ante la presencia de infección.⁶⁶

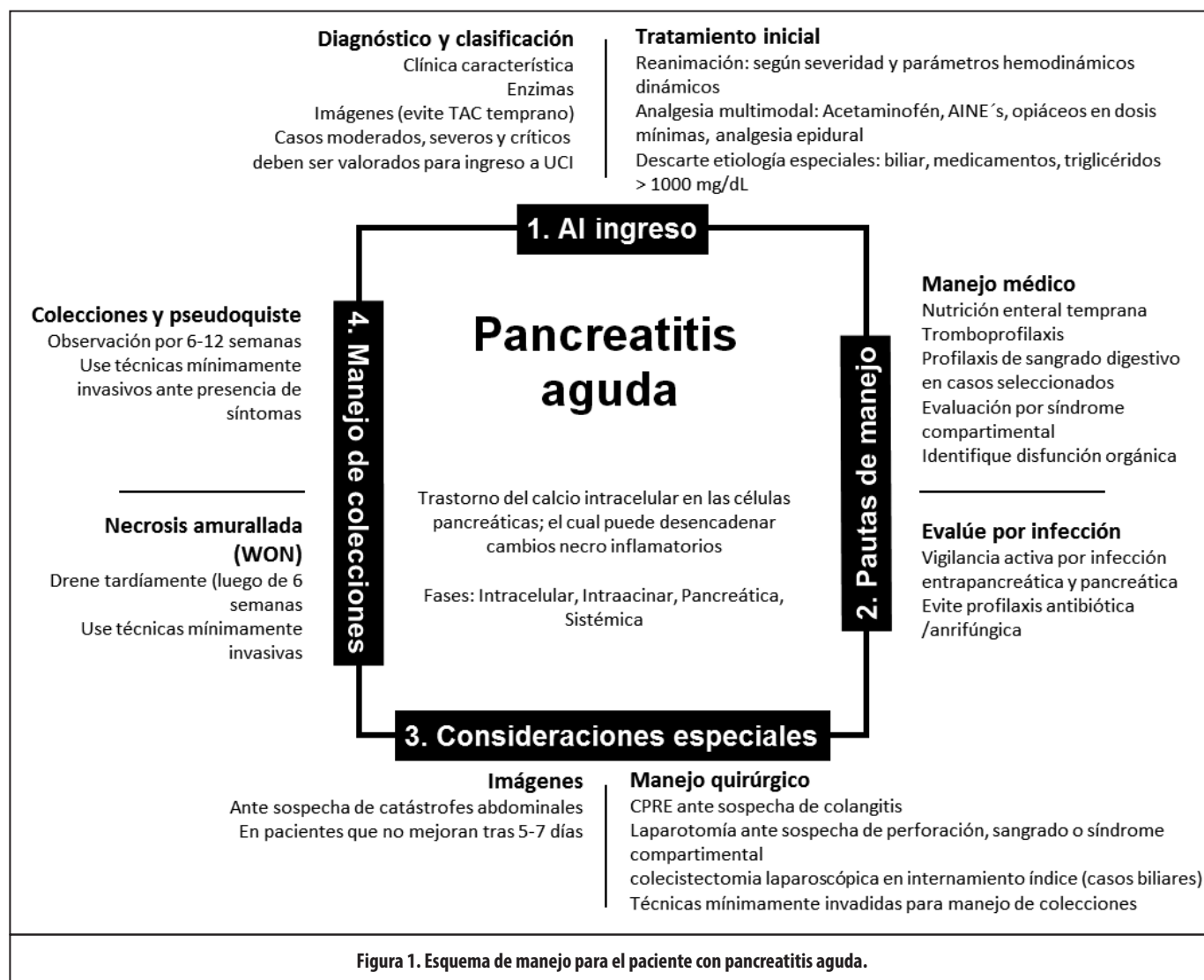
Los pacientes con pancreatitis aguda pueden tener complicaciones infecciosas locales pancreáticas a través de ruta hematógena, ascitis, linfática, biliar y translocación bacteriana desde colon,⁶⁷ o extrapancreáticas (pulmonares, vías urinarias, vía biliar), así como infecciones sistémicas (bacteremia, fungemia).³ La proporción de pacientes infectados aumenta según el porcentaje de necrosis (< 30, 30-50, > 50).⁶⁷

Ningún parámetro de laboratorio aislado ni en combinación predice de forma adecuada la infección en un paciente con pancreatitis y característicamente, parámetros utilizados ante sospecha de infección en pacientes sin pancreatitis se alteran en esta patología, tales son los casos de: la fiebre, el hemograma,

el leucograma, la proteína C reactiva, la procalcitonina, la eritrosedimentación, etc.⁶⁸

En el paciente con pancreatitis aguda, ante la sospecha de infección, en la primera semana se debe buscar causas extrapancreáticas de infección y valorar el uso de antibióticos, según los hallazgos clínicos y la epidemiología local. Si esto ocurre entre la segunda y tercera semana, se debe abordar además de las causas extrapancreáticas, la posibilidad de infecciones pancreáticas asociadas.³

Las infecciones pancreáticas se desarrollan con una media de 26 días, típicamente por gérmenes nosocomiales. La exposición previa a antibióticos predispone a gérmenes multirresistentes y su uso sin un adecuado control de foco (por ejemplo: drenaje endoscópico o percutáneo) puede ser inefectivo.³¹ Se debe considerar la infección del tejido necrótico en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática que se deterioran clínica y hemodinámicamente, o que no mejoran tras 7 - 10 días de hospitalización. Se puede administrar antibióticos de forma empírica ante alta sospecha de infección clínica o por imágenes (la presencia de aire a nivel tomográfico



correlaciona con la presencia de infección), o tras la toma de muestra para cultivo con aguja fina guiada por tomografía. Este abordaje se puede reservar para los pacientes que no mejoran tras tratamiento empírico, ya que el uso de carbapenémicos, quinolonas y metronidazol puede ser útil en retrasar o incluso evitar intervenciones, con lo que disminuyen la mortalidad y morbilidad asociadas.⁶⁹ No se recomienda la administración de profilaxis antibiótica o antifúngica.^{69,70}

Complicaciones

Múltiples complicaciones locales o sistémicas se pueden presentar en los pacientes con pancreatitis aguda (Cuadro 3), por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha. La medición de la presión intraabdominal es mandatoria en los casos severos y ante la presencia de disfunción orgánica, ya que el síndrome compartimental abdominal se asocia con mortalidad cercana al 50 % y obliga a realizar manejo agresivo de esta patología, tanto con medidas médicas como quirúrgicas.⁴

Manejo quirúrgico

La realización de necrosectomía abierta se asocia con alta morbilidad (fístulas, diabetes, insuficiencia pancreática exocrina, hernias de pared abdominal en el 34 – 95 % de los casos) y mortalidad de hasta el 25 % en centros especializados (más alta cuando se realiza de forma más temprana).^{71,72} Un estudio local reveló que la realización de colecistectomía requirió múltiples intervenciones quirúrgicas (en promedio 6,3), así como largas estancias en cuidado intensivo y hospitales (26,6 y 47,5 días, respectivamente). La fístula pancreática y los abscesos postoperatorios se detectaron en el 53,6 % de los casos y la mortalidad fue del 35,7 %, siendo la perforación intestinal la principal condición de riesgo.⁷³ Por todo esto, se deja la realización de necrosectomía abierta como la última opción terapéutica.⁷²

Las técnicas menos invasivas permiten el drenaje con catéteres seguido de métodos de necrosectomía mínimamente invasivos (asistida por video) y se asocian con disminución de mortalidad, fallo multiorgánico, lesiones de pared abdominal, diabetes, insuficiencia pancreática exocrina, necesidad de terapia intensiva, días en cuidado intensivo y días de hospitalización.⁷⁴ Sin embargo, críticos de estas técnicas señalan que con frecuencia se requieren varias intervenciones,⁴³ aunque esto no es exclusivo de las técnicas endoscópicas y más bien se asocian con menor número de intervenciones.^{74,75}

Las técnicas endoscópicas se perfilan como el estándar de oro para manejo de las complicaciones locales de los pacientes con pancreatitis aguda.^{75,76} Aunque no se asocian a menor mortalidad que las técnicas percutáneas,⁷⁷ las técnicas endoscópicas tienen mayor tasa de éxito, menor recurrencia, necesidad de reintervención y estancia hospitalaria.⁷⁶ Actualmente se están utilizando varias técnicas de drenaje endoscópico como los *stents* o catéteres entre la colección y la cavidad gástrica, así como necrosectomía endoscópica directa.⁷⁸ Es necesario para el abordaje endoscópico, que la lesión sea mayor a 3 cm de diámetro, que tenga una pared madura (> 4 mm) y que esté a menos de 10 cm de proximidad de la luz gastrointestinal.¹ Hay

estudios en curso para evaluar cuál aproximación se asocia con menores complicaciones.⁷⁹

Respecto a la colecistectomía en los casos de pancreatitis biliar, una revisión sistemática de 9 estudios con 998 pacientes con pancreatitis biliar, demostró que la colecistectomía temprana (en el mismo internamiento) se asocia con menor incidencia de admisiones recurrentes por pancreatitis, colecistitis y cólico biliar,^{69,80} con reportes de estas complicaciones hasta en el 25 - 30 % de los pacientes.⁸¹ La realización de este procedimiento no se asoció con mayores complicaciones transoperatorias, conversión a colecistectomía abierta o mortalidad.⁸⁰ Se debe realizar tras la recuperación en todos los pacientes con pancreatitis biliar, incluidos aquellos a los que se les realizó esfinterotomía endoscópica durante la hospitalización, en los casos leves en los primeros 7 días, y en los de mayor severidad o complicaciones locales, cuando se encontraran estables.^{82,83}

El manejo de la pancreatitis aguda requiere un conocimiento adecuado del fenómeno clínico y fisiopatológico subyacente del paciente. La evaluación secuencial, el diagnóstico adecuado y el tratamiento óptimo y oportuno favorecen un adecuado desenlace clínico y se asocian con menor desarrollo de complicaciones, morbilidad y mortalidad.

Referencias

- Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:1-8. doi:10.1155/2018/6218798.
- Peery A, Dellon E, Lund J. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012;143:1179-1187. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002.Burden.
- Van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, *et al.* Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;66:2024-2032. doi:10.1136/gutjnl-2016-313595.
- Bezmarević M. Pathophysiology of the abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: Dilemmas and critical points Patofiziologija abdominalnog kompartment sindroma u akutnom pankreatitisu: dileme i kritične tačke. *Vojn Pregl.* 2018;75:306-313. doi:10.2298/VSP151129328B.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400-1415. doi:10.1038/ajg.2013.218.
- Banks P a., Bollen TL, Dervenis C, *et al.* Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
- Wen L, Mukherjee R, Huang W, Sutton R. Calcium signaling, mitochondria and acute pancreatitis: avenues for therapy. *Pancreapedia.* 2016. doi:10.3998/panc.2016.15.
- Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology. A Cellular and Molecular Approach. Third Edition.*; 2016.
- Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35:153-166. doi:10.1007/s12664-016-0647-y.
- Maléth J, Hegyi P. Ca 2+ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2016;371:20150425. doi:10.1098/rstb.2015.0425.
- Bhatia M, Fei LW, Cao Y, *et al.* Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2005;5:132-144. doi:10.1159/000085265.
- Binker MG, Cosen-Binker LI. Acute pancreatitis: The stress factor. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5801-5807. doi:10.3748/wjg.v20.i19.5801.

13. Pérez S, Pereda J, Sabater L, Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biol.* 2015;5:1-14. doi:10.1016/j.redox.2015.01.014.
14. Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA, Dudeja V. Why Does Pancreatic Overstimulation Cause Pancreatitis? *Annu Rev Physiol.* 2007;69:249-269. doi:10.1146/annurev.physiol.69.031905.161253.
15. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:507-515. doi:10.1097/MOG.0b013e3283567f52.
16. Hoque R, Mehal WZ. Inflammasomes in pancreatic physiology and disease. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308:G643-G651. doi:10.1152/ajpgi.00388.2014.
17. Petersen OH, Gerasimenko O V, Gerasimenko J V. Pathobiology of acute pancreatitis: focus on intracellular calcium and calmodulin. *F1000 Med Rep.* 2011;3:15. doi:10.3410/M3-15.
18. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. *AJP Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303:G993-G1003. doi:10.1152/ajpgi.00122.2012.
19. Li J, Yang WJ, Huang LM, Tang CW. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16935-16947. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16935.
20. Pagliari D, Saviano A, Newton EE, et al. Review Article Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders. *Mediators Inflamm.* 2018.
21. Tilg H, Adolph TE. Beyond Digestion: The Pancreas Shapes Intestinal Microbiota and Immunity. *Cell Metab.* 2017;25:495-496. doi:10.1016/j.cmet.2017.02.018.
22. Windsor C, John A, Satyanarayan ST, Petrov MS, Phillips A, Windsor JA. Protease-Related Predictors of Acute Pancreatitis Severity: A Systematic Review of the Literature. *JOP J Pancreas Nov.* 2016;17(176).
23. Akinosoglou K, Gogos C. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: Fact or fiction. 2014;20:15200-15215. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15200.
24. Felderbauer P, Müller C, Bulut K, et al. Pathophysiology and Treatment of Acute Pancreatitis: New Therapeutic Targets – A Ray of Hope ? 2005:342-350.
25. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology.* 2013;144:1292-1302. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.069.
26. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut.* 2004;53:1710-1717. doi:10.1136/Gut.2003.015511.
27. Dooley N, Hew S, Nichol A. Acute pancreatitis: An intensive care perspective. *Anaesth Intensive Care Med.* 2015;16:191-196. doi:10.1016/j.mpaic.2015.01.017.
28. Kubiliun N. *Acute Pancreatitis: Putting Together the Pieces of the Puzzle in 2018*; 2018.
29. Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:18092-18103. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18092.
30. Bortolotti P, Saulnier F, Colling D, Redheuil A, Preau S. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16113-16122. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16113.
31. De Waele J J. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:000-000. doi:10.1097/MCC.0b013e3282f6a3f9.
32. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl).* 2009;122:169-173. doi:10.3760/cm.a.j.issn.0366-6999.2009.02.011.
33. Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, Huang J, Tang Y-Q, Zhang S-D. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2010;123:1639-1644.
34. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:308-314. doi:10.1097/MCC.0b013e3283632e29.
35. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:37-47. doi:10.1038/nrneph.2013.232.
36. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: What have we learned and how can we do better? *Clin Nutr.* 2006;25:497-504. doi:10.1016/j.clnu.2005.10.012.
37. Koksas AS, Parlak E. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Turkish J Gastroenterol.* 2017. doi:10.5152/tjg.2017.17324.
38. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017. doi:10.1038/ajg.2017.40.
39. Perera MRS, Tattersall MZ, Wysocki AP. Analgesia in Patients with Acute Pancreatitis : A Cry for Help. 2014;2014. doi:10.5171/2014.343907.
40. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, et al. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis. *Crit Care Med.* 2017;46:e198-e205. doi:10.1097/CCM.0000000000002874.
41. Windisch O, Heidegger C-P, Giraud R, Morel P, Bühler L. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit Care.* 2016;20:116. doi:10.1186/s13054-016-1292-7.
42. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis Severity. *Ann Surg.* 2012;256:1. doi:10.1097/SLA.0b013e328318256f778.
43. Paul L. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015;13:249-257. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
44. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
45. Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Gupta R, Bhasin DK. Clinical outcomes and prognostic significance of early vs. late computed tomography in acute pancreatitis. *Gastroenterol Rep.* 2015;3:144-147. doi:10.1093/gastro/gou067.
46. Bollen TL. Acute pancreatitis: International classification and nomenclature. *Clin Radiol.* 2016;71:121-133. doi:10.1016/j.crad.2015.09.013.
47. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol.* 2015;15:313-320. doi:10.1016/j.pan.2015.02.010.
48. Ewald N, Kloor HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): The role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7:31-35. doi:10.1007/s11789-012-0042-x.
49. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144:1272-1281. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.075.
50. Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:31-40. doi:10.1002/jhbp.509.
51. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, Hilgers RA CW. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med.* 1997;336:237-242.
52. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154:1096-1101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032.
53. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1-9. doi:10.1016/j.gie.2009.09.041.
54. Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018;154:1103-1139. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.031.
55. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016. doi:10.1097/MCC.000000000000068.
56. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2014;31:171-175. doi:10.1016/j.nut.2014.07.002.
57. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:946-51. doi:10.1016/j.asieco.2008.09.006.EAST.

58. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, *et al*. Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1983-1993. doi:10.1056/NEJMoa1404393.
59. Singh N, Sharma B, Sharma M, *et al*. Evaluation of Early Enteral Feeding Through Nasogastric and Nasojejunal Tube in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41:153-159. doi:10.1097/MPA.0b013e318221c4a8.
60. Petrov MS, Correia MITD, Windsor J a. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP*. 2008;9:440-448. doi:v09i04a10 [pii].
61. Yao H, He C, Deng L, Liao G. Enteral versus parenteral *Nutrition* in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2017. doi:10.1038/ejcn.2017.139.
62. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial *Nutrition* in acute pancreatitis. *Br J Nutr*. 2009;101:787-793. doi:10.1017/S0007114508123443.
63. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: A look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006;243:154-168. doi:10.1097/01.sla.0000197334.58374.70.
64. Oláh A, Romics L. Enteral *Nutrition* in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16123-16131. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16123.
65. Yong L, Lu Q-P, Liu S-H, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched *Nutrition* Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis. *J Parenter Enter Nutr*. 2016;40:83-94. doi:10.1177/0148607115570391.
66. Hartwig W, Werner J, Uhl W, Buchler MW. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:423-428. doi:10.1007/s005340200052.
67. Schmid S, Uhl W, Friess H. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut*. 1999;45(September 2005):311-316. doi:10.1136/Gut.45.2.311.
68. Chen HZ, Ji L, Li L, *et al*. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Med (United States)*. 2017;96. doi:10.1097/MD.0000000000007487.
69. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of *Gastroenterology* guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15. doi:10.1038/ajg.2013.218.
70. Zhou Y, Li G. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;10:241-247. doi:10.1086/649554.
71. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13879-13892. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13879.
72. Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol*. 2014;20:16925-16934. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16925.
73. Martínez-Hoed Vanessa López-Jara Resumen J. Morbimortalidad de necrosectomía pancreática abierta (Open pancreatic necrosectomy morbidity and mortality). *Acta méd costarric*. 2017;59.
74. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, *et al*. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa0908821.
75. Van Grinsven J, Van Santvoort HC, Boermeester MA, *et al*. Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:306-312. doi:10.1038/nrgastro.2016.23.
76. Khan MA, Hammad T, Khan Z, *et al*. Endoscopic versus percutaneous management for symptomatic pancreatic fluid collections: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2018;6:474-483. doi:10.1055/s-0044-102299.
77. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, *et al*. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2017;6736:1-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2.
78. Alali A, Mosko J, May G, Teshima C. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections: Update and review of the literature. *Clin Endosc*. 2017;50:117-125. doi:10.5946/ce.2017.045.
79. Van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, *et al*. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): Design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:1-13. doi:10.1186/1471-230X-13-161.
80. Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, *et al*. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: A systematic review. *Ann Surg*. 2012;255:860-866. doi:10.1097/SLA.0b013e3182507646.
81. Hernandez V, Pascual I, Almela P, *et al*. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2417-2423. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40896.x.
82. Laws HL, Kent RB 3rd. Acute pancreatitis: management of complicating infection. *Am Surg*. 2000;66(2):145-152.
83. Uhl W, A Müller C, Krähenbühl L, W Schmid S, Schölzel S, W Büchler M. *Acute Gallstone Pancreatitis: Timing of Laparoscopic Cholecystectomy in Mild and Severe Disease*. Vol 13.; 1999.
84. Aghdassi AA, Mayerle J, Kraft M, Sielenkämper AW, Heidecke C-D, Lerch MM. Pancreatic pseudocysts-when and how to treat? *HPB (Oxford)*. 2006;8:432-441. doi:10.1080/13651820600748012.
85. Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7087-7096.