Pancreatitis aguda 2

CHARLES J. YEO
JOHN L. CAMERON

La pancreatitis aguda ya era conocida en la antigüedad. Sin embargo, la importancia del páncreas y la gravedad de sus alteraciones inflamatorias no fueron apreciadas hasta que la función de ese órgano, como parte del aparato digestivo, fuera establecida a mediados del siglo XIX. En 1886, Senn propuso que el tratamiento quirúrgico de las pancreatitis agudas debía indicarse en los pacientes con gangrena pancreática o con abscesos.[1] Tres años después, en 1889, Fitz expuso los signos clásicos y la descripción anatomopatológica de la pancreatitis aguda y sugirió que la intervención quirúrgica temprana era inefectiva y muy peligrosa.[2] En 1901, Opie, en el Hospital Johns Hopkins, describió en forma precisa el mecanismo patogénico de la pancreatitis biliar al documentar la presencia de un cálculo impactado en la ampolla de Vater en la autopsia realizada en un paciente que había fallecido por una pancreatitis biliar.[3] La importancia de la pancreatitis aguda como causa importante de morbilidad y mortalidad fue evidenciada por Moynihan, que en 1925 describió la pancreatitis aguda como "la más terrible de todas las calamidades que podían suceder en las vísceras abdominales."[4]

La pancreatitis aguda incluye un amplio espectro de procesos patológicos del páncreas que van desde un ligero edema intersticial hasta la gangrena y la necrosis graves. La presentación clínica es variable, desde un suave episodio de molestias abdominales de evolución espontánea hasta una grave condición acompañada de hipotensión, secuestración de líquidos, trastornos metabólicos, sepsis y muerte. Más del 90% de los pacientes con pancreatitis agudas presentan cuadros clínicos leves o moderados. Estos pacientes siguen un curso clínico de resolución espontánea y responden a las medidas médicas de apoyo. Sin embargo, el 10% de los pacientes desarrollan una afección que pone en peligro su vida, asociada con pancreatitis hemorrágicas o necrotizantes, con una significativa morbilidad y mortalidad a pesar de los mejores tratamientos aplicados. La causa de la muerte en la pancreatitis aguda ha sido revisada, en fecha reciente, en dos estudios de autopsias. Entre 405 pacientes los hallazgos posmortem más importantes pueden ser agrupados en relación con las muertes tempranas y las tardías.[5] En los pacientes que murieron dentro de los 7 días de ingreso al hospital, la patología dominante, presente en el 95% de los casos, fue el edema y la congestión pulmonares. En los pacientes fallecidos después del 7º día, la patología dominante, presente en el 77% de los casos, fue la infección. Por otra parte, en una revisión realizada en 126 pacientes con pancreatitis agudas mortales, la complicación tardía dependiente de los abscesos pancreáticos y de la deficiencia multivisceral fue la que contribuyó a la mayoría de las muertes.[6] De esta forma, el desafío para el clínico consiste en realizar un diagnóstico y un tratamiento apropiados del amplio espectro de cuadros clínicos que se incluyen dentro del marco de la pancreatitis aguda.

ETIOLOGÍA

En la génesis de la pancreatitis aguda se han implicado muchos estímulos (cuadro 2-1). Cerca del 90% de los casos están relacionados con afecciones de la vía biliar o con la ingesta excesiva de alcohol; la frecuencia relativa de esas dos principales causas de pancreatitis es variable y depende del tipo de población estudiada. En los grandes hospitales urbanos de los Estados Unidos, el abuso del alcohol es la principal causa de la pancreatitis aguda. En otras zonas

de los Estados Unidos y en muchas regiones de Europa y Asia, la pancreatitis asociada a la litiasis biliar es la predominante.

El papel etiológico de los cálculos biliares en la patogenia de la pancreatitis aguda fue sugerido por primera vez por Opie.[3] Este autor propuso que la pancreatitis aguda se iniciaba por un cálculo impactado en la ampolla de Vater y producía el pasaje de bilis hacia el páncreas y la consiguiente lesión pancreática. Se dispone de evidencias que corroboran de este mecanismo patogénico a partir de diversos estudios clínicos que documentan la existencia de cálculos biliares en las heces del 90% de los pacientes con pancreatitis biliar aguda.[7,8] Estos datos sugieren que la lesión pancreática se inicia con la migración del cálculo y no necesariamente por su impactación ampular. Otras evidencias que apoyan la teoría de la migración litiásica provienen de los estudios colangiográficos que demuestran la presencia de un canal común para los conductos colédoco y de Wirsung en más del 90% de los pacientes con cuadros de pancreatitis biliares comparada con sólo el 20% al 30% de incidencia de canal común en los pacientes sin antedecedentes de pancreatitis aguda.[9-11] Durante la colangiografía operatoria de rutina, realizada durante la colecistectomía, el reflujo pancreático se encuentra en más del 60% de los pacientes con antecedentes de pancreatitis, cuatro veces más que en los carentes de antecedentes pancreáticos.[12] Por ello las pancreatitis asociadas con cálculos biliares se vinculan con la existencia de un conducto anatómico común entre las vías biliares y las pancreáticas y parecen desarrollarse luego de la migración de un cálculo desde el colédoco a través de la papila de Vater.

El alcohol se encuentra implicado como agente etiológico de la pancreatitis que presentan muchos enfermos que ingresan a los hospitales. En forma indudable existe una asociación entre el abuso de alcohol y la pancreatitis aguda, aunque el mecanismo preciso de la lesión provocada por el alcohol no es bien conocido. Varias teorías se han propuesto para explicar el mecanismo de las pancreatitis de origen alcohólico. Primero, esta pancreatitis puede ser consecuencia de una hipersecreción pancreática en presencia de una obstrucción ampular parcial. El alcohol es un conocido estimulante de la secreción ácida del estómago y la acidificación duodenal consiguiente es un estímulo para la liberación de secretina, que a su vez aumenta la secreción exocrina del agua y bicarbonato pancreáticos. También es sabido que el alcohol aumenta la resistencia del esfínter de Oddi a nivel de la ampolla de Vater, con lo que se produce, al menos en forma teórica, una obstrucción parcial del flujo pancreático en la fase de hipersecreción. En un modelo experimental felino, el alcohol administrado por vía enteral ha mostrado ser capaz de provocar aumento de la presión del sistema ductal pancreático y de su permeabilidad para las macromoléculas.[13] Por ello, la primera teoría referida a la producción de pancreatitis por el abuso de alcohol se basa en que el parénquima pancreático es lesionado por la extravasación de enzimas, facilitada por el aumento de la permeabilidad ductal en la fase de hipersecreción exocrina y por la obstrucción papilar parcial. El segundo mecanismo que explica el papel del alcohol en la pancreatitis aguda especula sobre la formación de tapones proteicos en los conductos pancreáticos producidos por el alcohol, que pueden iniciar la extravasación de las enzimas con la lesión consecutiva.[14] Un tercer mecanismo postulado para la pancreatitis inducida por el alcohol se vincula con un estadio intermedio de hipertrigliceridemia. Se sabe que la ingestión de alcohol puede producir una hipertrigliceridemia transitoria en muchos individuos. Los estudios clínicos y experimentales han sugerido que los niveles tóxicos de ácidos grasos libres, producidos por la lipólisis de los triglicéridos, puede provocar lesiones en el páncreas a través de alteraciones acinares o de las células endoteliales de los capilares.[15,16]

Existen otras causas de pancreatitis aguda. La hiperlipidemia, sin exceso alcohólico, puede producir pancreatitis aguda. La hiperlipidemia puede aparecer en forma secundaria durante la administración exógena de estrógenos, en la nefritis o después de la castración, o como hiperlipidemia hereditaria (tipos I y V de Fredrickson, notables por la hipertrigliceridemia y quilomicronemia).

Cuadro 2-1. *Etiologías de la pancreatitis aguda*

Enfermedades de las vías biliares
Alcoholismo
Hiperlipidemia
Hipercalcemia
Familiar
Traumatismos
Externos
Operatorios
Pancreatografía retrógrada
Isquemia
Hipotensión
Bypass cardiopulmonar
Embolia ateromatosa
Vasculitis
Obstrucción de los conductos pancreáticos
Tumor
Pancreas divisum
Estenosis ampollosa
Infeción por *Ascaris*
Obstrucción duodenal
Infecciones virales
Veneno de escorpión
Idiopática
Fármacos

Cuadro 2-2. *Fármacos relacionados con la iniciación de la pancreatitis aguda*

Asociación definida	*Asociación probable*
Azatioprina	Diuréticos tiazídicos
Estrógenos	Furosemida
	Sulfonamidas
	Tetraciclina
	L-Asparaginasa
	Corticosteroides
	Ácido etacrínico
	Penformin
	Procainamida
	Ácido valproico
	Clonidina

La hipercalcemia, muchas veces dependiente del hiperparatiroidismo, puede asociarse con lesiones agudas del páncreas. El mecanismo de la pancreatitis asociada con la hipercalcemia depende de: 1) hipersecreción dependiente de la hipercalcemia; 2) activación del tripsinógeno por el calcio con la consiguiente autodestrucción del parénquima pancreático, o 3) obstrucción ductal por la formación de cálculos cálcicos en los conductos pancreáticos. Se han publicado casos de pancreatitis aguda de tipo familiar, pero no se ha podido definir un mecanismo genético determinado. La pancreatitis aguda también puede aparecer luego de los traumatismos de la glándula, cerrados o penetrantes, luego de la manipulación quirúrgica de la glándula o de la papila y, quizás, luego de la distensión excesiva producida por una pancreatografía retrógrada.

La isquemia pancreática es otro mecanismo implicado en la etiología de la pancreatitis aguda. Ésta puede ser el resultado de un episodio isquémico acaecido durante una hipotensión sistémica o un bypass cardiopulmonar, o estar asociada con ateroembolismo visceral, o vasculitis. La pancreatitis isquémica se ha provocado por medio del uso de una preparación pancreática canina aislada ex vivo.[17,18] En este modelo, la isquemia pancreática ha causado edema del parénquima, hiperamilasemia y cambios patológicos que simulan la pancreatitis aguda.

Numerosos fármacos (cuadro 2-2) han sido considerados capaces de iniciar una pancreatitis aguda.[19] Existen suficientes evidencias como para aceptar que la azatioprina y los estrógenos son capaces de producir pancreatitis. Muchas otras drogas se asocian con esa lesión, aunque su efecto directo sobre el páncreas no ha sido probado en forma definitiva.

A pesar del gran número de factores capaces de producir pancreatitis agudas, siguen siendo desconocidos los mecanismos celular y molecular involucrados en el proceso real de la lesión del parénquima pancreático. Algunas evidencias apoyan el papel de los radicales libres derivados del oxígeno en la patogenia de algunas formas de pancreatitis. La complejidad de la afección clínica y la relativa inaccesibilidad del páncreas humano para las observaciones clínicas o experimentales han retrasado el proceso de producción de datos referidos a la fisiopatología de la pancreatitis aguda. Se han desarrollado diversos modelos experimentales, que luego de probados han sido utilizados para obtener mejor información respecto a los pormenores de la pancreatitis. En 1975, Lombardi y col. publicaron que la alimentación de ratones hembras jóvenes, con una dieta pobre en colina, complementada con etionina al 0,5% (dieta CDE), era capaz de producir pancreatitis aguda hemorrágica con un índice reproducible de mortalidad.[20] Lampel y Kern, en 1978, comunicaron que la infusión intravenosa en ratas, de un análogo de la ceruleína en dosis mayores a las secretorias máximas, causaba pancreatitis aguda edematosa reproducible.[21] Los resultados obtenidos con la dieta CDE y la infusión de ceruleína, con la determinación de la incorporación de aminoácidos en los gránulos de zimógeno, estudios citoquímicos y técnicas inmunohistoquímicas, sugieren que estas pancreatitis experimentales se producen por el bloqueo de la secreción de los gránulos de zimógeno en las células acinares. Este bloqueo parece ser consecuencia de la fusión de los gránulos de zimógenos por lisosomas intracelulares. Como consecuencia, las enzimas lisosómicas activan la proenzima productora del tripsinógeno (fig. 2-1) originando tripsina intracelular activa capaz de producir la autodigestión.[22,23] Los estudios anatomopatológicos de tejidos humanos provenientes de pancreatitis aguda, examinados con el microscopio electrónico, confirman la existencia del agrandamiento de los gránulos de zimógeno en las células acinares y la formación de grandes autofagosomas.[24] Aunque esta hipótesis parece ser reproducible con diversos modelos, no puede aplicarse en todas las variedades de factores etiológicos vinculados con la pancreatitis aguda. Por ello resulta necesario efectuar amplias investigaciones para determinar en forma completa el mecanismo preciso de la pancreatitis aguda.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La pancreatitis aguda se presenta con múltiples formas clínicas. Se puede observar un amplio espectro de alteraciones que van desde una afección leve de buena evolución espontánea a cuadros graves que se asocian con hipovolemia, shock, sepsis, perturbaciones metabólicas y muerte. El diagnóstico seguro puede hacerse, en muchas ocasiones, en base a la presentación clí-

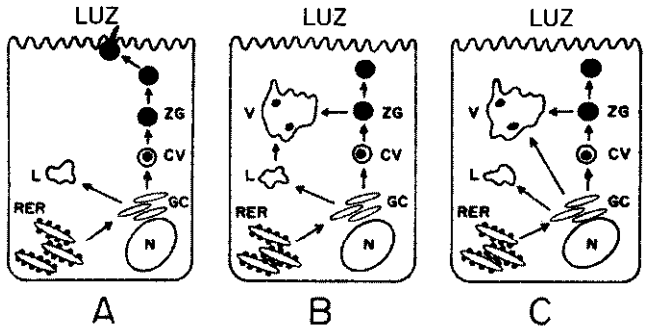


Fig. 2-1. Transporte intracelular de las enzimas digestivas y de las hidrolasas lisosómicas. Las enzimas digestivas y las hidrolasas son sintetizadas en el endoplasma reticular (RER). Las enzimas recién sintetizadas son transportadas al aparato de Golgi (GC), adyacente al núcleo (N). **A.** Separación normal de las hidrolasas lisosómicas, que son transportadas a los lisosomas (L) y a las enzimas digestivas. Las enzimas digestivas se concentran, luego, en vacuolas de condensación (V) y en los gránulos de zimógeno (ZG) que se fusionan con la membrana plasmática luminal y liberan su contenido en el espacio luminal mediante exocitosis. **B.** Los cambios inducidos en los ratones por la dieta CDE, que bloquea la exocitosis y determina que las enzimas digestivas se fusionen con los lisosomas (crinofagia), causa la formación de grandes vacuolas (V) que contienen tanto hidrolasas lisosómicas como enzimas digestivas. **C.** En las ratas que reciben dosis supramáximas de ceruleína, el transporte al aparato de Golgi no se afecta. Cuando se afecta la separación de las hidrolasas liososómicas de las enzimas se forman grandes vacuolas que contienen ambos tipos de enzimas. Los gránulos maduros de zimógeno también se fusionan con esas vacuolas mediante un proceso análogo a la crinofagia. Se bloquea la exocitosis en la membrana plasmática luminal. (Tomado de Steer M. L. and Meldolesi J.: The cell biology of experimental pancreatitis. N. Engl. J. Med., 316:144, 1987.)

nica. En más del 90% de los pacientes, el signo predominante es el dolor abdominal. Este dolor suele comenzar, casi siempre, en forma gradual y se ubica en el epigastrio y alcanza su máxima intensidad varias horas después del comienzo. En general, el dolor no presenta modificaciones paroxísticas y asume un tipo constante; su intensidad varía entre una vaga molestia epigástrica hasta un severo e intolerable dolor abdominal. En más del 50% de los pacientes el dolor puede tener un carácter penetrante con irradiación al dorso. Aunque la presentación más común es el dolor medioepigástrico, puede localizarse en cualquiera de los hipocondrios. El dolor abdominal generalizado puede observarse en cerca del 30% de los pacientes. En las pancreatitis asociadas con el alcohol el dolor comienza, muchas veces, 12 a 48 horas después del exceso en la bebida. En las pancreatitis de tipo biliar el dolor aparece luego de una comida copiosa. Las náuseas y los vómitos acompañan el dolor abdominal. El vómito puede ser importante y repetido. En algunos casos los pacientes se presentan sin dolor abdominal y sólo muestran una alteración sistémica importante, con hipotensión, hipoperfusión y depresión sensorial. En estos pacientes el diagnóstico de pancreatitis aguda puede burlar al clínico para ser documentada sólo en el estudio posmortem.

Los signos clínicos más comunes son fiebre (entre 37,8º a 39º C), taquicardia (100 a 140 por minuto), sensibilidad epigástrica y distensión abdominal. Se considera que esta distensión resulta del íleo paralítico provocado por el proceso inflamatorio retroperitoneal. El examen físico puede mostrar una masa epigástrica, que denuncia un flemón pancreático. En raros casos, cerca del 3% de los pacientes, se observa una coloración azulada del flanco izquierdo (signo de Grey Turner) o en la región periumbilical (signo de Cullen). Estos signos dependen del desplazamiento del fluido retroperitoneal a través de los planos de la pared del abdomen hasta alcanzar el flanco o, a lo largo del ligamento falciforme, en la zona umbilical. Ellos indican la presencia de un episodio grave de pancreatitis aguda y se acompañan de una mortalidad general que va del 30 al 50%.[25]

La ictericia es un hallazgo infrecuente en el momento del comienzo de la pancreatitis aguda aunque puede estar presente en algunos pacientes con litiasis biliar asociada a la pancreatitis. Cuando existe, la ictericia puede depender de la obstrucción del colédoco por un cálculo o su compresión por el edema pancreático.

En los pacientes con pancreatitis graves, pueden encontrarse alteraciones importantes de la homeostasis (por ejemplo: hipotensión, hipovolemia, hipoperfusión y obnubilación). La génesis de este estado de shock, con hipoperfusión, fue atribuida a la existencia de un factor depresor del miocardio que sería producido durante las pancreatitis hemorrágicas.[26,27] La experimentación más reciente sugiere que los efectos deletéreos de la pancreatitis aguda sobre la función cardiovascular se relacionan con la hipovolemia y la reducción de la precarga cardíaca y no son resultado de una hormona circulante elaborada como respuesta a la enfermedad.[28-30]

En algunas ocasiones se encuentran manifestaciones extraabdominales de la pancreatitis aguda. El examen del tórax revela la presencia

Cuadro 2-3. *Diagnóstico de la pancreatitis aguda*

Pruebas de laboratorio	*Pruebas radiográficas*
Amilasa sérica	Radiografía directa de tórax
Isoamilasas séricas	Radiografía directa de abdomen
Amilasa urinaria	Seriada gastroduodenal
Relación del clearance amilasa/creatinina	Ultrasonido
Lipasa sérica	Tomografía computadorizada
Análisis del líquido peritoneal	Resonancia magnética nuclear
Metahemalbuminemia sérica	

de un derrame pleural izquierdo o la elevación del hemidiafragma del mismo lado en más de un tercio de los pacientes. Estos se presentan a veces con signos de insuficiencia respiratoria inminente, como taquipnea, disnea o cianosis. La etiología de la disfunción pulmonar y de la falla respiratoria asociada, que aparecen en la pancreatitis aguda, no está todavía bien aclarada aunque se asocia con la presencia anormal de fosfolipasas A,[31] de ácidos grasos libres generados a partir de la lipólisis de los triglicéridos,[32,33] o por anormalidades producidas en el surfactante pulmonar.[34] Entre las manifestaciones menos comunes de la pancreatitis aguda se pueden incluir la necrosis de la grasa subcutánea[35] y anormalidades cerebrales de tipo no localizado (por ejemplo: psicosis, agresividad, confusión y coma). La embolia grasa, la coagulación intravascular diseminada, la hiperosmolaridad, la hipoperfusión y la hipoxia se consideran las causas de las anormalidades de la función cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la pancreatitis aguda se hace en base a la presentación clínica combinada con apropiados estudios de laboratorio y de radiología (cuadro 2-3). Fuera de la inspección directa del páncreas, durante la laparotomía o en la autopsia, no existe ninguna prueba que pueda determinar en forma concluyente y universal el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Estudios de laboratorio

La prueba de laboratorio más aceptada para el diagnóstico de pancreatitis aguda es la determinación del nivel sérico de amilasa. La elevación de la amilasemia por encima de lo normal se observa, en general, dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas. En la mayoría de los pacientes ese valor vuelve en forma gradual a un nivel normal durante la siguiente semana. La elevación persistente de la amilasemia, más allá de la primera semana de enfermedad, puede reflejar el mantenimiento de la inflamación pancreática o indicar la aparición de complicaciones, como el seudoquiste pancreático, el flemón o el absceso. En general, el grado de la hiperamilasemia inicial no predice en forma confiable la gravedad de la lesión pancreática. Sin embargo, los análisis de regresión logística escalonados realizados en poblaciones de pacientes con pancreatitis aguda producidas por diferentes causas, han determinado que la magnitud de la elevación de la amilasemia es un factor de predicción independiente que puede diferenciar las pancreatitis asociadas con cálculos biliares de la pancreatitis alcohólica.[36] Las elevaciones de la amilasa, que superan las 4.000 unidades internacionales/l, son estadísticamente predictivas de pancreatitis de origen biliar.

La amilasemia no es un marcador ideal para el diagnóstico de la pancreatitis aguda. En los pacientes hospitalarios que ingresan por afecciones agudas sólo dos tercios de los que muestran hiperamilasemia son portadores de pancreatitis agudas. Existen otras causas de hiperamilasemia (cuadro 2-4).[37] Además, la elevación de la amilasa sérica no se observa en más del 90% de los pacientes con pancreatitis aguda. Por ello, la imposibilidad de documentar la hiperamilasemia no excluye la posibilidad de la pancreatitis aguda. Cuando existen procesos inflamatorios leves y transitorios del páncreas, la hiperamilasemia es de corta duración y puede retornar a sus valores normales de antes que se haya efectuado el estudio correspondiente. La falta de hiperamilasemia también puede ser la consecuencia de una extensa necrosis pancreática o de la presencia de una glándula muy afectada, con insuficiencia exocrina para elaborar la suficiente cantidad de amilasa circulante en el momento de la inflamación aguda. Por último, la amilasemia normal se encuentra, por lo general, en más del 85% de las pacientes con pancreatitis producidas por la hiperlipidemia; este hecho puede relacionarse con la presencia de inhibidores circulantes de la actividad de la amilasa que se encuentran en los pacientes hiperlipidémicos.[38]

Se puede mejorar la exactitud del diagnóstico de la pancreatitis aguda si se determina la isoenzima. En los individuos normales, la isoenzima de la amilasa, tipo P, sale del páncreas y es responsable del 40% del total de amilasa circulante. El restante 60% es amilasa circulante que proviene de las glándulas salivares, trompas de Falopio, ovarios, endometrio, próstata, mama, pulmones y quizás del hígado. Estas enzimas se designan como isoamilasas tipo S. En la pancreatitis aguda, así como en la úlcera perforada, la obstrucción intestinal y el infarto mesentérico, la isoamilasa P es responsable de la mayor parte de la elevación de

Cuadro 2-4. *Trastornos asociados con la hiperamilasemia*

Intraabdominales	*Extraabdominales*
Trastornos pancreáticos	Trastornos de las glándulas salivares
Pancreatitis aguda	Fiebre urliana
Pancreatitis crónica	Parotiditis
Traumatismo	Traumatismos
Carcinoma	Litiasis
Seudoquiste	Sialoadenitis por radiaciones
Ascitis pancreática	Reducción de la excreción de amilasa
Absceso	Insuficiencia renal
Trastornos no pancreáticos	Macroamilasemia
Afecciones de la vía biliar	Otras afecciones
Obstrucción intestinal	Derrame pleural pancreático
Infarto mesentérico	Neumonía
Úlcera péptica perforada	Seudoquistes del mediastino
Peritonitis	Traumatismos cerebrales
Síndrome del asa aferente	Quemaduras graves
Apendicitis aguda	Cetoacidosis diabética
Ruptura de embarazo tubárico	Embarazo
Salpingitis	Drogas
Ruptura de aneurisma de aorta	Bisalbuminemia

la amilasemia. Sin embargo, la elevación dc la isoamilasa S puede observarse en las alteraciones de las glándulas salivares, en el embarazo ectópico roto y en las salpingitis, entre otras afecciones. El uso de la determinación diferencial de las isoamilasas ha sido útil en algunas ocasiones para esclarecer el diagnóstico clínico de pancreatitis aguda mediante la demostración de la falta de elevación de la isoamilasa P en más del 20% de los pacientes con hiperamilasemia y sospechas clínicas de pancreatitis aguda.[39] El conocimiento de que la amilasa puede tener un origen no pancreático puede tener una influencia muy importante en el tratamiento y en el tipo e intensidad de los estudios auxiliares solicitados.

En comparación con la medición de la amilasemia, la determinación de la excreción de la amilasa urinaria en la pancreatitis aguda es un indicador más sensible de esta enfermedad. Los niveles de amilasa urinaria se elevan en forma más temprana y marcada que los de la amilasemia y pueden permanecer aumentados durante prolongados períodos. Sin embargo, la hiperamilasuria sola no es diagnóstica de pancreatitis aguda ya que puede ser encontrada en muchas otras afecciones asociadas con hiperamilasemia. Por otra parte, un valor normal de la amilasa urinaria no excluye el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Se han realizado diversos esfuerzos para mejorar la especificidad de la determinación de la amilasuria en la pancreatitis aguda, entre los cuales se debe considerar el estudio del clearance renal de la amilasa.[40] La permeabilidad glomerular para la amilasa parece estar aumentada durante la pancreatitis. Muchos autores han utilizado la relación del clearance de la creatinina y de la amilasa en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. La ecuación para el cálculo es:

$$\frac{\text{Amilasa urinaria}}{\text{Amilasa sérica}} \times \frac{\text{creatinina sérica}}{\text{creatinina urinaria}} \times 100 =$$

relación clearance amilasa/creatinina [41]

En los individuos normales esta relación varía de 1 a 4%. Una relación superior a 6% es compatible con el diagnóstico de pancreatitis aguda. Las relaciones dos o tres veces por encima de ese nivel se observan con frecuencia en la pancreatitis aguda. Aunque poco frecuente, la pancreatitis aguda también puede aparecer con una relación normal. La elevación de este índice también se observa en otras afecciones, como la cetoacidosis diabética, la úlcera perforada, el cáncer de páncreas y en algunos estados posoperatorios.[42] En general, esta relación no puede ser considerada como un indicador específico de la pancreatitis aguda. No obstante, puede resultar de utilidad en dos circunstancias especiales. La primera, puede ser útil para controlar la evolución del proceso inflamatorio cuando la amilasemia cae en forma brusca a niveles normales. Segundo, puede ser útil cuando existe pancreatitis por hiperlipidemia en las que la amilasemia suele no estar elevada aunque el clearance urinario se encuentra elevado.

La elevación de la lipasemia es un indicador más preciso de la pancreatitis aguda que la hiperamilasemia. La lipasa circulante es exclusivamente de origen pancreático. La duración de la hiperlipasemia en la pancreatitis aguda tiende a exceder la de la amilasemia, con lo que da esta prueba una capacidad diagnóstica importante que se puede utilizar en aquellos pacientes que se presentan en etapas tardías del curso de su

enfermedad. Por desgracia, las determinaciones de la lipasemia son costosas y sus elevaciones no son totalmente exclusivas de la pancreatitis aguda ya que también se observan en otros procesos abdominales, como la isquemia intestinal, la úlcera perforada y la colecistitis aguda.

La punción peritoneal diagnóstica es una prueba más invasiva que ha sido ideada para confirmar el diagnóstico de pancreatitis. Para el diagnóstico, la elevación de la amilasa y de la lipasa en el líquido peritoneal puede ser más sensible que la elevación sérica de esas enzimas. La combinación del dosaje de amilasa en sangre y en el líquido peritoneal se correlaciona en forma estrecha con la presencia de pancreatitis aguda.[43] Sin embargo, la paracentesis diagnóstica no es una prueba ideal para confirmar la pancreatitis aguda debido a su naturaleza invasiva, sus posibles complicaciones y la falta de especificidad completa para la pancreatitis aguda en la elevación de las enzimas peritoneales.

En condiciones apropiadas, la presencia de suero lactescente es uno de los indicadores más específicos de pancreatitis aguda. Este tipo de suero se presenta cuando los triglicéridos exceden valores de 500 mg/dl y son observados con mucha frecuencia en los pacientes afectados de pancreatitis asociadas con hiperlipidemia hereditaria o de origen alcohólico. Es importante tener presente que los pacientes con suero lactescente suelen tener falsas amilasemias normales, con lo que la turbidez sérica adquiere un valioso valor diagnóstico.

La presencia de metahemalbuminemia ha sido considerada como un marcador de la pancreatitis aguda hemorrágica. La metahemalbúmina puede ballarse en sangre después de uniones químicas de hematina a albúmina. La hematina deriva del producto de la oxidación del heme. El heme y la globina se producen por la acción de enzimas pancreáticas activadas extravasadas a la circulación peripancreática. Lamentablemente, la metahemalbuminemia carece de especificidad o sensibilidad suficientes para tomarla como prueba de detección para los casos de pancreatitis hemorrágica aguda grave.

La evidencia que apoya el diagnóstico de pancreatitis aguda puede provenir de una cantidad de pruebas estándar de laboratorio.[46] Aunque esa prueba no es específica para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, puede proporcionar valiosa información que sirve para afirmar el diagnóstico. Por otra parte, muchos de las pruebas estándar de laboratorio se han aplicado para tratar de establecer la gravedad del ataque y los factores etiológicos en él implicados. Los estudios hematológicos de rutina pueden mostrar hemoconcentración debida a la formación de un tercer espacio, con elevaciones del hematócrito por encima de 50% que son bastante frecuentes. Es típico encontrar leucocitosis moderada, por encima de 10.000 glóbulos por mm^2. Con frecuencia los estudios químicos del suero revelan hiperglucemia, hipocalcemia, hiperazoemia leve y anomalías en las puebas funcionales hepáticas. Las elevaciones de la glucemia se consideran el resultado de la hiperglucagonemia y de una insulinemia relativa. La hipocalcemia puede ser muy marcada en las pancreatitis graves y parece deberse al depósito de calcio en las zonas de necrosis grasa, a la hipoalbuminemia dilucional y a la resistencia desarrollada por el hueso esquelético a la estimulación de la parathormona.[47] No parecen existir desvíos de la calcitonina y de la vitamina D que justifiquen la hipocalcemia.[48] La hiperazoemia leve es frecuente y se asocia con el secuestro de líquidos, la hipovolemia, la vasoconstricción y la reducción del gasto cardíaco.

Entre las anormalidades observadas en las pruebas hepáticas funcionales se incluyen aumentos transitorios de la bilirrubina, con ligera elevación de la fosfatasa alcalina, de la gamma-glutamil transferasa y de las aminotransferasas. Las pruebas funcionales hepáticas anormales se encuentran con mayor frecuencia en las pancreatitis biliares, en las que reflejan cierto grado de obstrucción del flujo biliar, hepático y vesicular, hacia el duodeno. Numerosos investigadores, utilizando análisis de regresión, han confirmado que los niveles elevados de bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa, alanin-aminotransferasa y aspartato-amino transferasa sirven como pronosticadores independientes de la presencia de cálculos en el colédoco tanto como de la iniciación del ataque de pancreatitis.[49-51]

Las anormalidades de los gases en sangre arterial aparecen en una proporción variable de pacientes con pancreatitis. La disfunción pulmonar grave y progresiva, marcada con una importante hipoxemia e hiperventilación, puede aparecer en más del 10% de los pacientes y se limita sólo a aquellos que han sufrido ataques graves. Las pancreatitis graves también pueden producir alteraciones de la coagulación, hipofibrinogenemia y coagulación intravascular diseminada.[52]

Estudios radiológicos

Las radiografías simples de tórax y abdomen, los estudios digestivos contrastados, el ultrasonido, la tomografía computarizada (TC) y, más recientemente, la resonancia magnética nuclear (RMN), son procedimientos que han sido utilizados para confirmar la sospecha clínica y de laboratorio de la pancreatitis aguda.

Los signos hallados en las radiografías directas de tórax, que sugieren pancreatitis aguda, no son específicos de esa enfermedad; entre ellos, el derrame pleural izquierdo, la elevación del hemidiafragma izquierdo o la atelectasia basal izquierda. Esas alteraciones reflejan la presencia de un proceso inflamatorio subdiafragmático retroperitoneal de importancia que se ubica en la zona del páncreas. Las radiografías de tórax también pueden servir para detectar otras causas de dolor abdominal en ciertos pacientes. El hallazgo de una neumonía lobar inferior o de neumoperitoneo son ejemplos típicos.

Las radiografías simples del abdomen no muestran anormalidades específicas en más de la mitad de los casos de pancreatitis agudas. La anomalía más frecuente, que se observa en las placas simples de abdomen, es la presencia de aire en el asa duodenal, que denuncia el íleo duodenal secundario a la reacción inflamatoria adyacente y propia de la cabeza del páncreas. Otra anormalidad, que se designa como "signo del asa centinela", es la presencia de un asa distendida de yeyuno proximal, que se encuentra en el abdomen superior, en la zona del lecho pancreático. Además, se puede encontrar el "signo del corte colónico" (fig. 2-2), que refleja la distensión del colon hasta el nivel del colon transverso sin presencia de aire en la flexura esplénica o en el colon distal. Otros signos que pueden encontrarse en las radiografías simples de abdomen son la presencia de colelitiasis, signos de íleo inespecífico, borramiento de los bordes del psoas, secundarios a la infiltración retroperitoneal, y la presencia de calcificaciones pancreáticas (fig. 2-3). Fuera de la presencia de calcificaciones pancreáticas, todos los otros signos radiológicos son indicadores inespecíficos de una patología pancreática.

En otras épocas se utilizaban los estudios contrastados gastroduodenales para ayudar a realizar el diagnóstico de pancreatitis aguda. Como signos típicos, aunque inespecíficos, se consideran el ensanchamiento del marco duodenal, el desplazamiento anterior del estómago por la presencia de un páncreas inflamado y agrandado, o ligeras anormalidades encontradas en la mucosa duodenal debidas al edema de la pared. Ninguno de esos signos es específico de la pancreatitis aguda y por eso los estudios seriados gastroduodenales han dejado de recibir atención como medios para clarificar el diagnóstico.

La ultrasonografía abdominal se puede utilizar para detectar la tumefacción pancreática, el edema y la colección peripancreática de líquidos en los pacientes afectados por pancreatitis agudas. En los que se sospecha la litiasis biliar, la vesícula puede ser estudiada así como se puede establecer el tamaño del colédoco y su contenido litiásico. En muchas ocasiones el va-

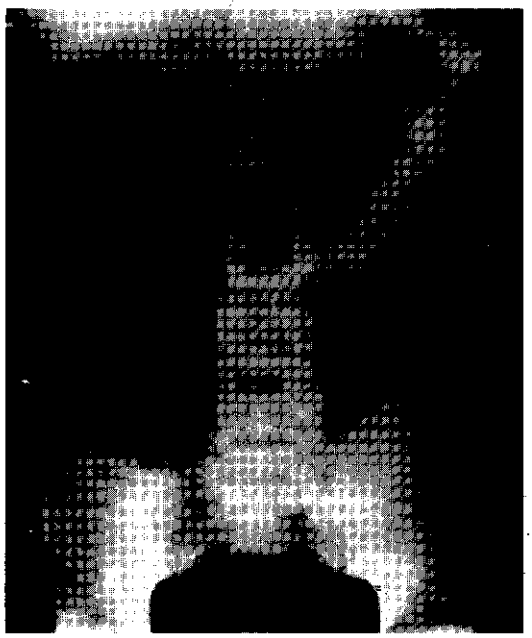


Fig.2-2. Radiografía abdominal simple, con el paciente en decúbito supino, que muestra el "signo del corte del colon". El gas contenido en el colon ascendente y transverso está ausente en el colon descendente.

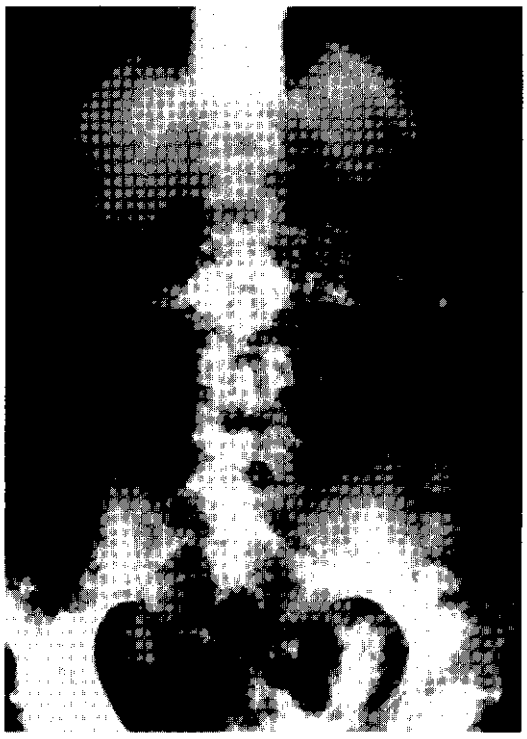


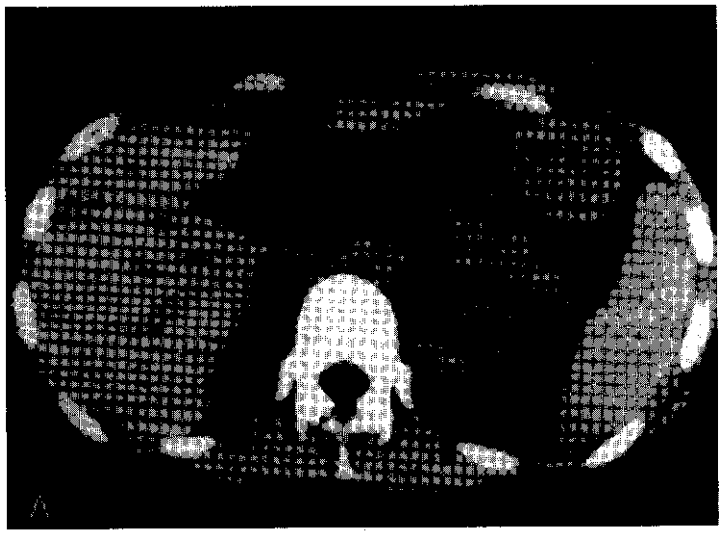
Fig.2-3. Radiografía de abdomen en un paciente con una pancreatitis crónica de larga evolución por alcoholismo crónico, que muestra groseras calcificaciones pancreáticas.

Cuadro 2-5. *Signos encontrados en las tomografías computadorizadas en las pancreatitis agudas*

Modificaciones pancreáticas
Agrandamiento del parénquima
Difuso
Localizado
Edema del parénquima
Necrosis
Cambios peripancreáticos
Borramiento de los planos grasos
Engrosamiento de las fascias
Presencia de colecciones líquidas
Signos inespecíficos
Distensión intestinal
Derrame pleural
Edema del mesenterio

lor del ultrasonido se ve limitado por la presencia de asas intestinales llenas de aire y líquido, que dificultan la visualización adecuada del páncreas. No obstante, la ecografía abdominal puede aportar confirmación de la inflamación pancreática en más del 80% de los pacientes en los que se sospecha la pancreatitis aguda.

En la actualidad, la TC es el método no invasivo más sensible para confirmar el diagnóstico de pancreatitis aguda.[53] La exactitud de la TC se mejora con el refuerzo obtenido por la administración de contraste oral e intravenoso. Los signos anormales encontrados en los estudios con TC pueden hallarse presentes en más del 90% de los pacientes. Esos signos pueden clasificarse en pancreáticos y peripancreáticos (cuadro 2-5). Los signos pancreáticos son el agrandamien-



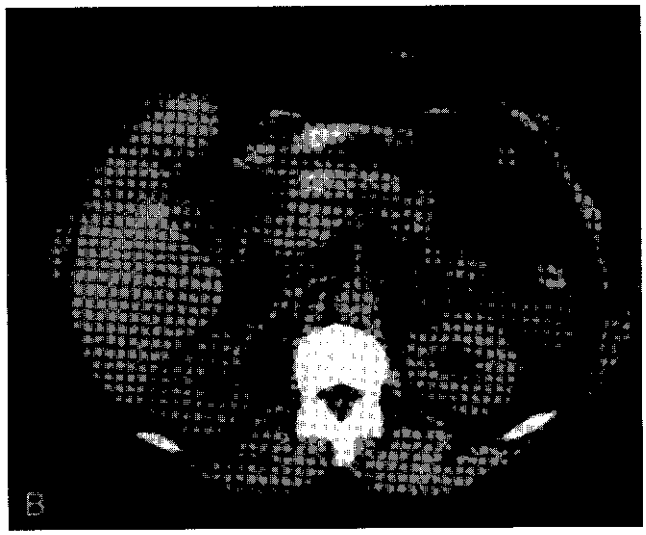


Fig.2-4. Rastreo con TC de un paciente con pancreatitis aguda, luego de una pancreatografía endoscópica retrógrada. El páncreas presenta un edema difuso y está agrandado. **B.** Rastreo con TC de un paciente con pancreatitis aguda. El páncreas está edematoso y agrandado. Se observan colecciones peripancreáticas por delante del páncreas, en la retrocavidad de los epiplones y, por detrás, en el espacio pararrenal izquierdo.

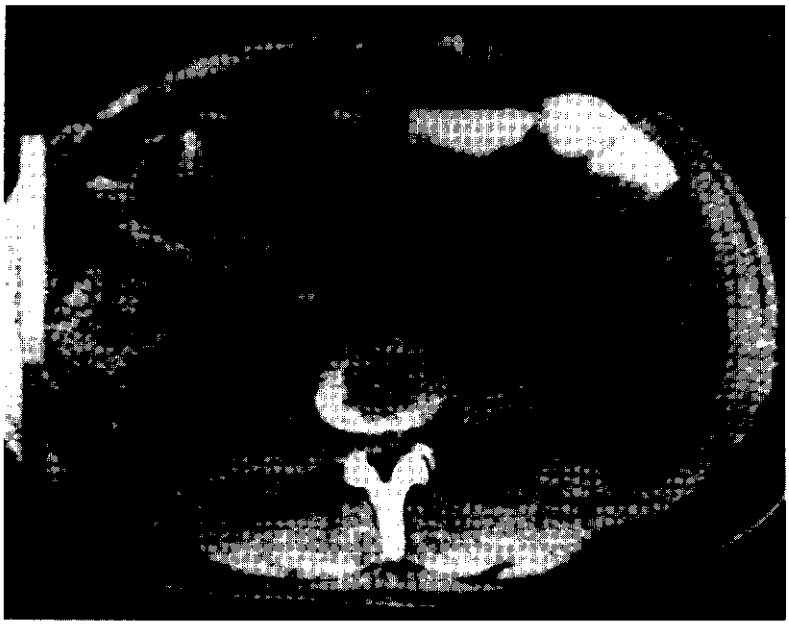


Fig. 2-5. Rastreo con TC de un paciente que presenta un gran absceso pancreático. Se observan burbujas gaseosas en ambos lados del espacio retrocólico.

to, de naturaleza focal o difusa, la presencia de edema o la necrosis con licuefacción (fig. 2-4). Los cambios peripancreáticos son el borramiento o espesamiento de los planos que rodean el órgano y la presencia de colecciones líquidas.[54] También se encuentran signos inespecíficos. Existe una buena correlación entre el grado de las alteraciones observadas con la TC y la evolución clínica y la gravedad de la pancreatitis aguda. La TC también es útil para la demostración de complicaciones estructurales que se desarrollan durante la evolución de la pancreatitis aguda, como los abscesos pancreáticos, los seudoquistes o los flemones (fig. 2-5).

La RMN es un método que promete la obtención de imágenes más complejas que permitan un diagnóstico más preciso de la pancreatitis aguda (fig. 2-6). La RMN y la TC parecen aportar una información equivalente en relación con la presencia y extensión de las colecciones líquidas y las irregularidades del páncreas.[55,56] En trabajos experimentales se han utilizado estudios con análisis de la resonancia magnética nuclear con P^{31} para evaluar en forma seriada la gravedad de las pancreatitis. Se ha encontrado que la depleción seriada de los compuestos de alta energía, adenosina trifosfato y fosfocreatinina, es paralela a la progresión de la pancreatitis aguda.[57] Otras investigaciones podrán documentar la utilidad de la RMN espectroscópica de alta resolución en el estudio clínico de la pancreatitis aguda.

Puede ser de utilidad un procedimiento invasivo radiológico-endoscópico, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), en especial en aquellos escasos pacientes que tienen ataques recurrentes de pancreatitis aguda sin etiología demostrada. La ERCP ha sido útil para identificar la existencia de lesiones pasibles de corrección en más del 50% de los pacientes con pancreatitis aguda idiopática.[58] En esos pacientes, se han encontrado signos correspondientes a pancreas divisum, estenosis ampulares y estenosis de los conductos pancreáticos. La intervención adecuada ha evitado la recurrencia de la pancreatitis en más del 80% de esos pacientes. Sin embargo, la ERCP no tiene un papel determinante en la evaluación diagnóstica de la mayor parte de los pacientes con pancreatitis agudas.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Casi el 90% de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda presentan una afección leve y de evolución espontánea benigna, que sólo requiere un tratamiento de apoyo. Estos pacientes tienden a recuperarse en forma completa de su lesión pancreática. Sin embargo, entre el 10 y el 15% de los pacientes desarrollan formas graves de pancreatitis agudas, notables por sus complicaciones, prolongada evolución y elevado índice de mortalidad. Estos pacientes graves ponen a prueba las limitaciones de la medicina moderna y necesitan un apoyo intensivo, monitoreo hemodinámico invasivo y frecuentes estudios radiológicos y de laboratorio para poder fundamentar las medidas de sostén y alterar el tratamiento indicado. Mediante el

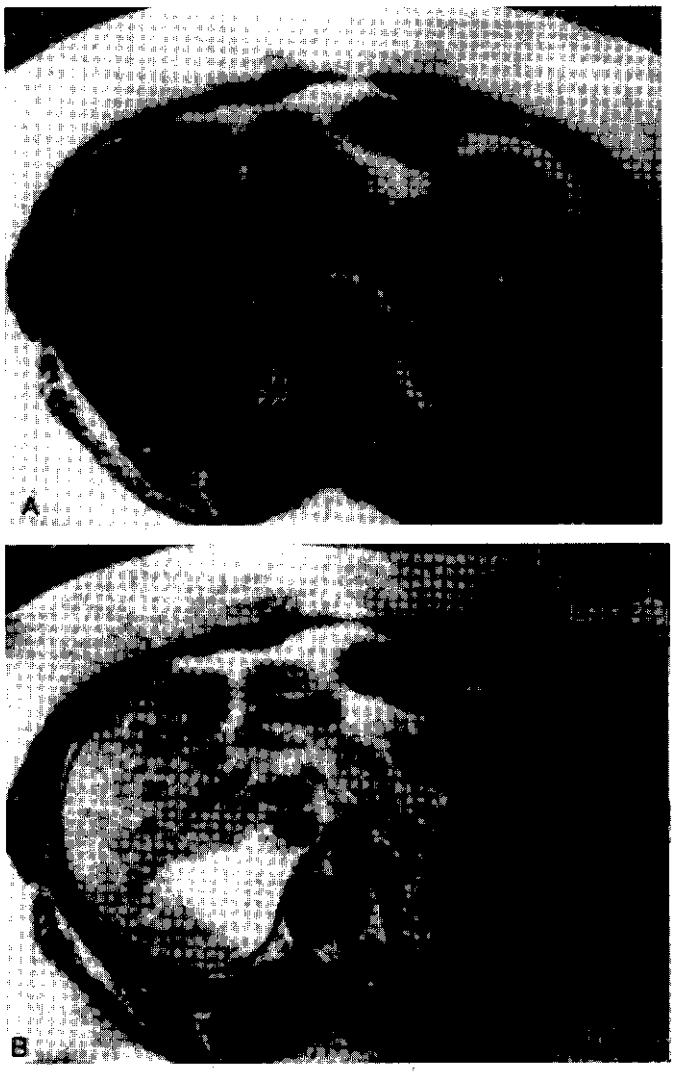


Fig. 2-6. Imágenes obtenidas con RMN en un paciente con pancreatitis aguda. La imagen T_1 **(A)** muestra el cuerpo y cola del páncreas algo agrandados. La imagen T_2 **(B)**, en el mismo nivel anatómico, muestra aumento de la intensidad de la señal del cuerpo y cola del páncreas, compatible con pancreatitis aguda.

estudio de 11 factores pronósticos identificados por Ranson en 1974 (cuadro 2-6), es posible predecir la gravedad del ataque de pancreatitis y el pronóstico general utilizando las determinaciones clínicas y de laboratorio disponibles.[59]

Los criterios de Ranson son clínicamente valiosos para formular el pronóstico y como guía para la terapéutica de cada paciente con pancreatitis. [60] Los pacientes que se presentan con cero a dos signos pronósticos de Ranson no tienen mortalidad y raras veces requieren más que el tratamiento común de apoyo. Los pacientes con tres o cuatro signos presentan una mortalidad que se aproxima al 15%, y el 40% de ellos requiere tratamiento intensivo. Los pacientes con cinco o seis índices pronósticos tienen una mortalidad de casi el 100%. La aplicación de este sistema de puntaje permite la identificación temprana de los pacientes con tres o más signos pronósticos. Estos pacientes, que son portadores potenciales de pancreatitis graves, se encuentran en elevado riesgo para desarrollar complicaciones que amenacen su vida y son tratados mejor en una unidad de cuidados intensivos con monitoreos agresivos, resucitación con líquidos y consideración de la administración de antibióticos para prevenir las complicaciones infecciosas.

Aunque los criterios de Ranson se han diseminado en forma amplia para el estudio inicial de los pacientes, otros indicadores predictivos han sido desarrollados. La metahemalbuminemia, que se correlaciona en forma estrecha con la presencia de pancreatitis hemorrágica grave, ha sido utilizada algunas veces como un factor de predicción pronóstica.[44,45] El lavado perito-

Cuadro 2-6. *Signos tempranos de pronóstico de Ranson en la pancreatitis aguda*

En el ingreso	*En las siguientes 48 horas*
Edad superior a los 55 años	Caída del hematócrito > de 10 puntos
Leucocitos > 16.000 mm3	Elevación del nitrógeno ureico > 5 mg/dl
Glucemia > 200 mg/dl	Caída del calcio sérico < 8 mg/dl
Lactodehidrogenasa sérica > 350 UI/l	PO_2 < 60 mm de Hg
Transaminasa glutámico-oxalacética > 250 U/dl	Déficit de bases > 4 mEq/l
	Secuestro de líquidos estimado > 6 litros

neal diagnóstico ha sido utilizado para evaluar la gravedad de la enfermedad y establecer el pronóstico.[43,61] La presencia de ascitis de volumen superior a los 20 ml, con líquido oscuro y elevada concentración de amilasa o lipasa, se considera como de mal pronóstico. La aplicación actual del lavado peritoneal en el estudio de los pacientes está limitada por el carácter invasivo de la prueba, que tiene un porcentaje, aunque bajo, de complicaciones iatrogénicas. Se ha propuesto la medición de la ribonucleasa sérica pero se utiliza pocas veces como marcador de las necrosis graves que complican la pancreatitis aguda.[62] En los últimos tiempos fueron propuestos por Jacobs y col., en 1977, 12 ítem indicadores de la gravedad de la pancreatitis aguda.[63] Estos rubros fueron establecidos en forma retrospectiva y son similares a los criterios de Ranson. Entre ellos se encuentran cinco signos físicos y siete anormalidades de laboratorio registradas en el momento del ingreso del paciente o en las primeras 24 horas. Los signos físicos asociados con mortalidad elevada son la presión sistólica inferior a 100 mm de Hg, pulso mayor de 120 latidos/min, temperatura por encima de 38,3º C, masa abdominal palpable y signos pulmonares anormales. Los siete signos de laboratorio que se correlacionan con una mortalidad elevada son la presencia de albúmina por debajo de 3 mg/dl, la prolongación del tiempo de protrombina por encima de 14 segundos, la leucocitosis superior a 20.000 por mm^3, hematócrito inferior a 30%, creatinina superior a 2 mg/dl, nitrógeno ureico mayor de 30 mg/dl y bilirrubina sérica por encima de 4 mg/dl. Estos 12 criterios se aplican en el estudio de las pancreatitis agudas con menor frecuencia que los 11 criterios de Ranson.

En resumen, en base a la clínica y a los estudios de laboratorio, puede efectuarse el pronóstico de un ataque de pancreatitis aguda. Los 11 criterios propuestos por Ranson parecen ser el método más utilizado para la evaluación de esos pacientes. Es imperativo que el paciente con pancreatitis aguda sea estudiado con los criterios de Ranson para proceder a la identificación rápida de las pancreatitis graves a fin de someterlo al monitoreo apropiado y aplicarle la más intensas medidas de apoyo.

TRATAMIENTO MÉDICO

Luego de haber efectuado el estudio clínico, formulado el diagnóstico y establecido el pronóstico de cada paciente con pancreatitis aguda, el tratamiento médico inicial es imperativo (cuadro 2-7). Todos los pacientes deben ser tratados con líquidos intravenosos, reemplazo de electrólitos y analgésicos. Los pacientes con cuadros graves de pancreatitis pueden requerir aporte nutricional mediante alimentación parenteral, administración de antibióticos para prevenir o tratar las complicaciones sépticas, o apoyo respiratorio frente a las disfunciones res-

Cuadro 2-7. *Tratamientos no quirúrgicos propuestos para la pancreatitis aguda*

Medidas de apoyo
Infusión intravenosa de líquidos
Reemplazo de los electrólitos
Analgesia
Aporte nutricional
Antibióticos
Apoyo respiratorio
Supresión de la secreción exocrina
Aspiración nasogástrica
Antagonistas de los receptores histamínicos
Antiácidos
Anticolinérgicos
Glucagón
Calcitonina
Somatostatina
Antagonistas de los receptores de colecistoquinina
Inhibición de las enzimas pancreáticas
Inhibidores de las proteasas
Aprotinina
Gabexato
Plasma fresco congelado
Antifibrinolíticos
Inhibidores de las fosfolipasas A
Protección pancreática para los radicales libres derivados del oxígeno
Radicales libres de "células basureras"(Scavengers)
Inhibidores de la xantino-oxidasa
Eliminación de los compuestos tóxicos intraperitoneales
Diálisis peritoneal

piratorias asociadas. Más allá de estas medidas generales, se han probado diversos tratamientos específicos en diferentes condiciones experimentales y clínicas destinados a limitar el grado de la lesión pancreática, disminuir las complicaciones y reducir la mortalidad. Las razones para el uso de estos tratamientos se basan en la patogenia que se ha propuesto para la pancreatitis. Entre los intentos para influir sobre la progresión de la enfermedad se incluyen la supresión de la secreción exocrina del páncreas, la inhibición de la activación de las enzimas pancreáticas, la reducción de las lesiones provocadas por los radicales libres, derivados del oxígeno, o para la eliminación de los componentes tóxicos peritoneales mediante la diálisis peritoneal.

Medidas de apoyo

La pancreatitis aguda se asocia, con mucha frecuencia, con marcado edema de la región peripancreática, con pérdidas externas de líquidos por los vómitos y por la acumulación de líquidos dentro del intestino como consecuencia del íleo. Esta secuestración de líquidos puede adquirir carácter masivo. La secuestración de más de 6 litros de líquido en las primeras 24 horas, luego de la internación, es uno de los 11 signos pronósticos de Ranson utilizados para establecer la gravedad de una pancreatitis aguda. La administración generosa de líquidos, con corrección de la hipovolemia y restauración del volumen sanguíneo circulante, es un paso esencial del tratamiento. El volumen de líquidos necesario para una repleción hídrica adecuada es variable y depende de la gravedad y tiempo de evolución de la enfermedad antes del inicio del tratamiento. La efectividad del reemplazo volumétrico puede ser estimada por la respuesta observada en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la diuresis. Los pacientes con pancreatitis graves o los portadores de afecciones cardiopulmonares o renales preexistentes, pueden exigir un monitoreo invasivo, que incluye el sondeo vesical, la medición de la presión venosa central o la medida del volumen minuto y la presión de relleno cardíaco a través de un catéter de Swan-Ganz. La prolongación del shock, a despecho de una resucitación líquida adecuada, puede exigir el uso de vasopresores poderosos para reforzar esos esfuerzos.

El uso de soluciones cristaloides, como Ringer-lactato o soluciones salinas, suele ser una adecuada forma de reponer líquido en la pancreatitis aguda.[64] Los pacientes con pancreatitis graves, en los que existe necrosis y hemorragia retroperitoneal, pueden necesitar tansfusiones de sangre o productos hemáticos para reemplazar las pérdidas. En la pancreatitis experimental, la administración de albúmina ha sido capaz de reducir la gravedad de la lesión pancreática.[65] Sin embargo, los ensayos clínicos con la administración de coloides, como plasma congelado, no han demostrado beneficios en la evolución de pacientes con pancreatitis aguda.[66] Por ello, la administración de coloides, como la albúmina, sigue siendo controvertida pero, con toda probabilidad, debe ser reservada para pacientes con hipoalbuminemia marcada.

En las pancreatitis agudas se pueden encontrar diversas anormalidades electrolíticas. Se puede ver la hipernatremia, que resulta de la reducción del volumen intravascular y que puede ser tratada con soluciones isotónicas o con agua simple si es necesario. La persistencia de los vómitos, con pérdida de cationes hidrógeno y de aniones cloro, puede llevar a la alcalosis hipoclorémica. El tratamiento consiste en el reemplazo volumétrico con soluciones salinas normales, complementadas con cloruro de potasio exógeno que acelere la corrección de la alcalosis. Las anormalidades de los iones calcio y magnesio también se producen durante la pancreatitis aguda. La hipocalcemia se observa con frecuencia, a menudo asociada con la hipoalbuminemia, aunque con valores normales del calcio ionizado. El reemplazo del calcio no es necesario en estas condiciones. Sin embargo, los pacientes que experimenten reducción del calcio ionizado pueden necesitar la reposición exógena de calcio. También se observa hipomagnesemia y su corrección puede necesitar la administración parenteral de sulfato de magnesio. Los niveles normales de calcio ionizado pueden ser difíciles de alcanzar hasta que la reposición del magnesio no haya sido lograda. Los niveles de la glucemia suelen estar elevados en las pancreatitis agudas y se observan con más frecuencia en los pacientes que poseen hipofunción insular previa al ataque. La hiperglucemia propia de la pancreatitis aguda es una respuesta al estrés que se combina con el aumento de la producción de glucagón a partir de los islotes pancreáticos y a una relativa insuficiencia de la producción de insulina por las células beta.[67,68] El tratamiento de la hiperglucemia marcada y de la glucosuria puede requerir la administración cuidadosa de insulina en adición a la recuperación del volumen circulante.

Los analgésicos narcóticos suelen administrarse en forma cuidadosa para el alivio del dolor abdominal, que es uno de los signos característicos de la pancreatitis aguda. Se trata de evitar la administración de morfina dada su posible acción constrictiva del esfínter de Oddi cuyo espasmo puede, al menos en forma teórica, potenciar el desarrollo de las lesiones pan-

creáticas. La meperidina (Demerol) es la droga preferida. Otras alternativas para los narcóticos parenterales, como la anestesia peridural o el bloqueo percutáneo del plexo esplácnico, no se utilizan generalmente en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

Los pacientes con pancreatitis aguda deben ser sometidos a la suspensión completa de las ingestas. Tanto la reactivación de la inflamación pancreática como la formación de abscesos pancreáticos han sido asociadas con un retorno prematuro a la ingesta oral.[69] En la mayoría de los pacientes, los síntomas de la pancreatitis aguda persisten sólo durante un corto período. La ingesta oral puede ser reiniciada durante la primera semana de tratamiento, cuando el dolor, la sensibilidad epigástrica y el íleo han desaparecido y la amilasa sérica se ha normalizado. En algunos pacientes, la realimentación oral debe ser diferida como consecuencia de la persistencia del dolor, reacción peritoneal o íleo o por la aparición de alguna complicación (abscesos o flemones). En esos pacientes está indicada la alimentación parenteral. La alimentación parenteral estándar, mediante soluciones con hidratos de carbono y de aminoácidos, es la que se utiliza en la mayor parte de los pacientes. La intolerancia a la administración de glucosa, dependiente de la disfunción de los islotes de Langerhans, puede necesitar la administración de insulina exógena para obtener una normoglucemia. La administración intravenosa de lípidos ha mostrado ser un procedimiento seguro en muchos pacientes con pancreatitis aguda;[70]sin embargo está contraindicada en pacientes con hiperlipidemia preexistente y en los raros casos en los que se ha documentado hipertrigliceridemia asociada con la administración de lípidos intravenosos.

En base a estudios retrospectivos y prospectivos se puede afirmar que los antibióticos no forman parte del tratamiento de rutina de las pancreatitis leves o moderadas.[71,72] El papel de la antibioticoterapia profiláctica, como medio de reducir las complicaciones infecciosas en las pancreatitis agudas graves, no ha sido estudiado en forma prospectiva. Sin embargo a pesar de la no disponibilidad de datos clínicos fehacientes, parece apropiado aconsejar el uso profiláctico de los antibióticos en aquellos pacientes con pancreatitis grave, que presentan tres o más signos pronósticos de Ranson.

Las complicaciones pulmonares pueden aparecer en más del 50% de los pacientes con pancreatitis agudas. Entre los hallazgos se incluyen atelectasia, derrames, neumonías e insuficiencia respiratoria con marcada hipoxemia. El tratamiento es de apoyo e incluye la administración complementaria de oxígeno, la terapia física, el tratamiento de la infección y la prevención de la sobrecarga líquida excesiva. La intubación endotraqueal y la ventilación positiva de fin de la espiración están indicadas en condiciones de insuficiencia respiratoria progresiva que no responda a otros métodos terapéuticos.

Supresión de la secreción pancreática exocrina

Los fundamentos del tratamiento de la pancreatitis mediante la supresión de la secreción exocrina del páncreas se basa en la hipótesis que la hipersecreción pancreática frente a una obstrucción ampular es un factor importante en la génesis de la enfermedad. Los tratamientos propuestos para suprimir la secreción pancreática incluyen la aspiración nasogástrica,[73-75] los antagonistas de los receptores histamínicos,[76,77], los antiácidos,[78] los anticolinérgicos,[79,80] el glucagón,[81-83] la calcitonina,[84] la somatostatina [85-87] y los antagonistas de los receptores de la colecistoquinina (por ejemplo, la proglumida).

Desde el punto de vista teórico, las tres medidas: aspiración nasogástrica, bloqueadores de los receptores histamínicos y antiácidos, pueden ser capaces de suprimir la secreción exocrina del páncreas al impedir la acidificación duodenal y la liberación de secretina en ese órgano. Sin embargo, no se han demostrado en las pancreatitis agudas efectos beneficiosos producidos por ninguna de esas terapéuticas. Por ello, no se puede aprobar el uso de rutina de esas medidas. No obstante, la aspiración nasogástrica se indica en el grupo de pacientes con pancreatitis agudas que presentan vómitos persistentes, distensión gástrica o alteraciones mentales con riesgo de aspiración. Además, los bloqueadores de los receptores histamínicos o los antiácidos se indican en los pacientes con pancreatitis grave como forma de efectuar la profilaxis de las hemorragias del tracto digestivo superior.

Los anticolinérgicos, como la atropina, fueron considerados como efectivos en la pancreatitis aguda, en base a su capacidad para inhibir la secreción pancreática y la secreción gástrica ácida de origen vagal, y para relajar el esfínter de Oddi. Por otra parte, suelen acompañarse de efectos colaterales indeseables como la retención urinaria, taquicardia y prolongación del íleo. Por ello, los anticolinérgicos no se recomiendan para el tratamiento de la pancreatitis aguda.

El glucagón, producto hormonal de las células alfa de los islotes, es efectivo para reducir la secreción ácida y la secreción exocrina estimulada del páncreas así como el tono de los esfínteres intestinales. Por ello la administración

de glucagón ha presentado una hipotética utilidad para el tratamiento de la pancreatitis aguda. Al igual que otras medidas terapéuticas propuestas para el tratamiento de las pancreatitis agudas, el glucagón muestra ventajas en los modelos experimentales cuando se administra en el momento de la iniciación de la lesión pancreática. Sin embargo, los ensayos clínicos prospectivos no han demostrado que el glucagón sea capaz de alterar el curso y la evolución de la pancreatitis ya establecida.

La calcitonina, cuyo origen endógeno se encuentra en las células parafoliculares C de la tiroides, también suprime la secreción pancreática exocrina estimulada y la secreción ácida del estómago. Los datos obtenidos en estudios clínicos, en los que se ha utilizado la administración de calcitonina, sugieren que esa hormona puede acelerar la normalización de la hiperamilasemia y disminuir la duración del dolor abdominal. Sin embargo, la calcitonina no tiene influencia sobre los índices de mortalidad de la pancreatitis aguda y su administración no ha recibido aceptación general como tratamiento estándar para esta enfermedad.

La somatostatina, producto de los islotes pancreáticos y de las células delta del intestino, es un potente inhibidor de la secreción de las enzimas pancreáticas y del ácido gástrico. También es activa en la relajación de la fibra muscular lisa del intestino y puede actuar sobre el esfínter de Oddi. En los Estados Unidos se dispone de un octapéptido de acción prolongada (octreotido), análogo del tetradecapéptido natural, para la terapéutica hormonal. En estudios experimentales realizados en animales con pancreatitis aguda, la somatostatina ha mostrado efectividad para reducir la mortalidad dependiente de la pancreatitis inducida por la inyección de bilis y para acelerar el retorno a la normalidad de la amilasemia. Sin embargo, en un estudio multicéntrico, la somatostatina no produjo una reducción de significación estadística en la mortalidad general, aunque se observó cierta tendencia a la mejoría en el grupo tratado. Los resultados negativos, obtenidos con este ensayo clínico con la somatostatina, ponen en evidencia otro problema importante vinculado con los ensayos clínicos de tratamientos para las pancreatitis agudas. Dado el pequeño número de pacientes en cada grupo de tratamiento (41 controles y 36 tratados con somastostatina), el error tipo II o beta resulta demasiado grande. El error tipo II o beta aparece cuando no existe una diferencia clínica de importancia entre diversos tratamientos a pesar de que, de hecho, existe alguna (resultados falsos negativos). Por convención, un error beta de 0,2 se considera aceptable. El poder de un estudio (1–beta) es la probabilidad de que ese estudio pueda detectar una diferencia significativa entre dos grupos tratados de forma diferente, si tal diferencia existe. Por convención, el poder de un estudio es considerado aceptable si resulta mayor de 0,8. En el caso de los ensayos clínicos mencionados realizados con la somatostatina, el poder del estudio resultó inferior a 0,8 y por lo tanto no es válido para concluir que la somatostatina no tiene eficacia en la pancreatitis aguda. Se necesitan otros estudios realizados con un número mayor de pacientes para poder establecer en forma definitiva la eficacia de la somatostatina en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

Las nuevas medidas propuestas para suprimir la secreción exocrina del páncreas en el tratamiento de la pancreatitis aguda están representadas por el uso de la proglumida, antagonista de los receptores de la colecistoquinina. En modelos de pancreatitis aguda experimental, la proglumida ha sido capaz de reducir la mortalidad de la pancreatitis inducida por la ceruleína y la dieta CDE. El mecanismo de esa acción protectora de la proglumida parece estar mediado por los receptores de la colecistoquinina por lo que esos estudios sugieren que la colecistoquinina juega un papel importante como agente permisivo o contribuyente con el desarrollo de la pancreatitis aguda observada en algunos modelos experimentales. Se necesitan otras investigaciones para aclarar el papel de la proglumida o de otros antagonistas de los receptores de la colecistoquinina en las pancreatitis experimental y clínica.

Inhibición de las enzimas pancreáticas

La inhibición de la activación de las enzimas pancreáticas proporciona una sólida base teórica para el tratamiento de la pancreatitis aguda. Se han estudiado los efectos de los inhibidores de las proteasas, como la aprotinina,[90-92] el gabexato,[89] y el plasma fresco congelado[66]. En las pancreatitis experimentales tanto la aprotinina como el gabexato han sido capaces de reducir la lesión pancreática y la mortalidad cuando se los administra antes de la inducción de la pancreatitis. Sin embargo, en estudios clínicos, las evidencias más importantes sugieren que ni la aprotinina ni la alfa-antiproteasa y la alfa-macroglobulina –que están contenidas en el plasma fresco congelado– son de valor en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

Los antifibrinolíticos, como los ácidos epsilon-aminocaproico y *p*-aminometilbenzoico, inhiben la tripsina y la plasmina y aumentan la actividad antitripsina del plasma. Los estudios clínicos no han podido demostrar efectos beneficiosos de los antifibrinolíticos en las pancrea-

titis agudas.[93] Un tratamiento adicional, orientado hacia la inhibición de las enzimas del páncreas es el que se realiza mediante el uso de los inhibidores de las fosfolipasas A, como la sal cálcica disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La fosfolipasa A es una enzima pancreática que cataliza la liberación de ácidos grasos a partir de los fosfolípidos de la lecitina produciendo la formación de lisolecitina, que es capaz de producir pancreatitis aguda cuando se inyecta en el conducto pancreático de modelos animales. El uso de la sal cálcica disódica de EDTA en estudios clínicos de pancreatitis no ha mostrado modificaciones en la morbimortalidad.[94]

En resumen, el uso de medidas específicas para inhibir las enzimas pancreáticas ha mostrado una eficacia parcial en la prevención de la pancreatitis en modelos experimentales cuando los inhibidores eran administrados antes de la inducción de la pancreatitis. Sin embargo, los ensayos clínicos han fracasado en demostrar reducción en la morbilidad o mortalidad con el uso de los inhibidores de las enzimas pancreáticas en el tratamiento de la pancreatitis aguda ya establecida.

Protección pancreática de los radicales libres derivados del oxígeno

La pancreatitis aguda puede ser la consecuencia de isquemia consecutiva a la hipotensión, al bajo flujo visceral asociado con los bypass cardiopulmonares o la embolia mesentérica. Los trabajos experimentales confirman la asociación de la isquemia con la pancreatitis[95] y han sugerido que el tratamiento con los depuradores de radicales libres (superóxido de dismutasa y catalasas) o los inhibidores de la xantino-oxidasa (alopurinol) pueden prevenir el desarrollo de la pancreatitis aguda experimental cuando son administrados antes de la iniciación del proceso inflamatorio.[17,18,96] Los leucocitos circulantes no parecen ser la fuente de los radicales libres de oxígeno que participan en la lesión del páncreas.[97] A pesar de la eficacia de los depuradores de los radicales libres y de los inhibidores de la xantino-oxidasa para prevenir la producción de la pancreatitis aguda experimental, este tratamiento no parece efectivo para detener la progresión de una pancreatitis ya establecida.[98] Por ello, ese tratamiento tiene pocas probabilidades de ser beneficioso en el manejo de la pancreatitis aguda ya desarrollada. Sin embargo, puede ser valioso si se lo usa en forma profiláctica, para la prevención de la pancreatitis luego de la ERCP o de los bypass cardipulmonares.

Eliminación de los contenidos tóxicos peritoneales

Se han identificado numerosos compuestos tóxicos en el exudado peritoneal que suele acompañar a la pancreatitis aguda, tales como la histamina, quininas vasoactivas, tripsina, quimiotripsina, elastasa, prostaglandinas y fosfolipasas A.[99-102] Estos compuestos, de toxicidad potencial, son considerados como los mediadores de muchos efectos adversos sistémicos que acompañan a las pancreatitis agudas, como la hipotensión, falla pulmonar, insuficiencia hepática y alteraciones de la permeabilidad vascular.[103,104]

En forma teórica, podría anticiparse que el uso de la diálisis peritoneal debería mejorar algunas de las complicaciones sistémicas tempranas de las pancreatitis agudas al acelerar la eliminación de las dosis activadas de compuestos tóxicos que se encuentran en el exudado peritoneal. Los estudios realizados en pancreatitis experimentales han arrojado resultados favorables con el uso de la diálisis peritoneal y han revelado mejorías en la evolución general.[105,106] Se han publicado estudios clínicos con el lavado peritoneal realizado en pancreatitis moderadas o graves, entre los que se incluyen tres estudios prospectivos efectuados al azar que utilizaron grupos control, sin lavado, cuyos resultados fueron comparados con los obtenidos en pacientes sometidos a esa terapia.[107-109] Dos de esos tres estudios han fracasado en revelar efectos benéficos del lavado peritoneal sobre la evolución general. El restante[107] y varios otros no controlados[110,111] han sugerido que el lavado peritoneal puede ser beneficioso para reducir las complicaciones sistémicas tempranas en las pancreatitis graves. Por lo tanto, la diálisis peritoneal debe ser tenida en cuenta como una terapéutica opcional por aplicar en aquellos pacientes con pancreatitis graves que presentan un precoz deterioro de su estado general, a pesar de un tratamiento intensivo bien efectuado. La respuesta al lavado peritoneal puede ser inmediata y muy llamativa. No obstante, los datos disponibles sugieren que la institución del lavado peritoneal no influencia en forma favorable la evolución general de la pancreatitis aguda grave.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Más de 100 años han trascurrido desde que Senn, en 1886, sugiriera que la presencia de la gangrena pancreática o la formación de abscesos luego de una pancreatitis aguda podían indicar la necesidad de una intervención quirúrgica.[1] Tres años más tarde, Fitz observó que el

tratamiento quirúrgico de la pancreatitis era muchas veces peligroso y que en pocas ocasiones resultaba beneficioso.[2] Moynihan, en 1925, propuso la exploración temprana para el drenaje pancreático en todos los pacientes con pancreatitis agudas.[4] Este tratamiento fue considerado como la terapia habitual durante muchos años. Sin embargo, Paxton y Payne, en 1948, publicaron el doble de mortalidad en los pacientes tratados en forma quirúrgica en comparación con la obtenida en aquellos asistidos mediante tratamiento no quirúrgico.[112] En las siguientes 4 décadas se ha acumulado suficiente experiencia como para sostener que la cirugía en la pancreatitis aguda debe limitarse a cuatro indicaciones específicas (cuadro 2-8): 1) diagnóstico dudoso, 2) tratamiento de la sepsis pancreatitis, abscesos, 3) corrección de las afecciones biliares asociadas y 4) deterioro clínico progresivo a pesar de un buen cuidado médico.

Diagnóstico dudoso

En general, la pancreatitis aguda se diagnostica en base a una constelación de elementos clínicos, de laboratorio y radiográficos. Sin embargo, ninguna prueba o combinación de pruebas es capaz de diagnosticar la pancreatitis aguda con una seguridad del 100%. En algunos casos puede ser difícil excluir otros diagnósticos que simulan la pancreatitis aguda. Las afecciones cuyo diagnóstico resulta difícil de diferenciar de la pancreatitis son las perforaciones viscerales y la isquemia mesentérica. La TC del abdomen puede ser muy valiosa para confirmar o negar el diagnóstico de pancreatitis aguda. Si el diagnóstico sigue siendo oscuro, la laparotomía exploradora puede estar indicada para descartar otra afección de corrección quirúrgica con posibilidad de provocar la muerte en ausencia de un tratamiento operatorio.

En el momento de la laparotomía se debe realizar una amplia exploración del abdomen. Se tomarán muestras del contenido peritoneal para el dosaje de amilasa y lipasa, cultivo y recuento celular. En ausencia de una obvia etiología extrapancreática, se abrirá el epiplón gastrocólico para exponer el cuerpo y la cola del páncreas. Si existe una pancreatitis no complicada no está indicado realizar ningún tipo de manipulación sobre ese órgano dándose por terminada la operación. El tratamiento de la litiasis biliar encontrada durante la exploración de una pancreatitis aguda es controvertido aunque el consenso favorece al tratamiento definitivo de la afección biliar (véase la sección referida a la corrección de las afecciones biliares asociadas). En los pacientes con signos de intoxicación sistémica y evidencias francas de pancreatitis, que presentan una abundante cantidad de exudado peritoneal, se debe considerar la colocación de un catéter para el lavado peritoneal posoperatorio. Se puede obtener una importante mejoría clínica luego del lavado aunque no se han apreciado mejoras en los resultados generales.[110] En la actualidad ha disminuido el entusiasmo por las resecciones pancreáticas en los pacientes con pancreatitis necróticas graves sin infección franca, dado que la mayor parte de los estudios no revelan mejorías en la supervivencia.[59,113]

Cuadro 2-8. *Indicación para la cirugía en el tratamiento de la pancreatitis aguda*

Diagnóstico clínico dudoso
Tratamiento de la sepsis pancreática/abscesos
Corrección de las afecciones biliares asociadas
Deterioro clínico progresivo a pesar de un buen tratamiento médico

Tratamiento de la sepsis pancreática

Los abscesos pancreáticos constituyen una grave y amenazante complicación de las pancreatitis agudas que aparecen en el 2 al 5% de los pacientes. Esta entidad se presenta con frecuencia creciente, en proporción directa con la gravedad de la pancreatitis aguda cuando ella es estimada en base a los criterios de Ranson. Con menos de tres signos pronósticos, los abscesos se desarrollan en menos del 3% de los pacientes. Sin embargo, los abscesos pancreáticos se producen en un tercio de los pacientes que tienen de tres a cinco signos pronósticos y en más de la mitad de los casos con seis o más signos pronósticos.

La formación de los abscesos pancreáticos se produce por la infección secundaria del tejido pancreático y peripancreático necróticos. La fuente de los gérmenes puede ser trasmural, por migración bacteriana a partir del intestino adyacente inflamado, o por siembra hematógena del tejido retroperitoneal con gérmenes invasivos procedentes de otros focos.

Los organismos entéricos son los patógenos que con mayor frecuencia resultan responsables de los abscesos pancreáticos. Se puede cultivar *Klebsiella, Escherichia coli, Proteus, Enterobacter, Enterococcus, Serratia, Pseudomonas* y también se pueden encontrar especies anaeróbicas de estafilococos, estreptocos y *Candida*. La infección polimicrobiana es común y se produce en más del 50% de los casos.

Los abscesos pancreáticos pueden ser unifocales o multifocales; pueden estar localizados en cualquiera de las regiones pancreáticas o del lecho peripancreático. Por lo general, los abscesos grandes se extienden en el retroperitoneo a través de sus tejidos y planos aponeuróticos, provocando la disección de los tejidos ubicados por detrás del colon ascendente y descendente o en la zona central, en la raíz del mesenterio. Los abscesos pancreáticos se diagnostican durante la segunda o tercera semana luego del comienzo clínico de la pancreatitis aguda. Para facilitar su diagnóstico es conveniente mantener una constante sospecha respecto a su presencia. Se debe sospechar el desarrollo de un absceso en todos los pacientes con pancreatitis agudas graves (con tres o más signos de Ranson) en los que se observe deterioro clínico progresivo luego de la primera semana y en aquellos que tienen bacteriemia documentada. La diferenciación con la inflamación pancreática simple (páncreas edematoso, no infectado o masas peripancreáticas con colecciones líquidas o sin ellas) puede ser muy difícil. Las manifestaciones más frecuentes del absceso son: fiebre, dolor abdominal, distensión, masa palpable y leucocitosis. La hiperamilasemia persistente y las anormalidades de las pruebas funcionales hepáticas se encuentran en la mitad de los pacientes. La bacteriemia se puede encontrar, mediante cultivos, sólo en una minoría de los casos.

Los estudios radiográficos pueden ser de utilidad para el diagnóstico de los abscesos pancreáticos. Se puede observar gas extraluminal y retroperitoneal en las radiografías directas del abdomen en el 15% de los pacientes. El "signo de la burbuja de jabón" es patognomónico del absceso de páncreas aunque muchas veces sólo se halla en forma retrospectiva. Las seriadas gastroduodenales comunes no suelen ser útiles. Los rastreos con leucocitos marcados con galio o indio no diferencian en forma confiable los abscesos de las respuestas inflamatorias no infectadas. Los estudios ecográficos pueden demostrar la presencia de edema pancreático y líquido peripancreático, que apoyan el diagnóstico. En la actualidad, la TC es el procedimiento más preciso para determinar la presencia del absceso pancreático. El hallazgo, en un estudio con TC, de burbujas gaseosas en una colección líquida peripancreática o en una zona de necrosis por licuefacción es diagnóstica del absceso pancreático aunque no siempre esos signos están presentes (fig. 2-5). La gravedad del compromiso temprano del páncreas por un proceso inflamatorio o la presencia de colecciones líquidas encontrados en estudios con TC se correlacionan con el desarrollo ulterior de los abscesos.[114]

La combinación de la TC abdominal con la punción/aspiración guiada parece ser un método de alta confiabilidad para diferenciar los abscesos pancreáticos de los flemones peripancreáticos asépticos.[115,116] El líquido obtenido es sometido a estudios bacterioscópicos con la coloración de Gram y al cultivo. La aspiración se considera positiva si cualquiera de esas dos técnicas demuestra la presencia de gérmenes.

Luego que se ha realizado el diagnóstico de absceso pancreático, el tratamiento apropiado consiste en la administración de los antibióticos apropiados combinada con el inmediato drenaje quirúrgico. Los abscesos pancreáticos verdaderos son colecciones de material pastoso, espeso y con restos tisulares que, muchas veces, contienen restos necróticos de tejidos pancreático y peripancreático. Para su extirpación este material requiere el debridamiento quirúrgico. El drenaje percutáneo con un catéter suele ser inútil en la mayoría de los casos y por ello no es aconsejable. Las dos alternativas aceptables para el tratamiento quirúrgico de los abscesos pancreáticos son: 1) laparotomía con debridamiento y drenaje aspirativo, y 2) laparotomía con debridamiento y taponamiento abierto. Cualquiera sea la técnica utilizada, el abordaje anterior es el preferido porque facilita una exposición completa. Se abre el epiplón gastrocólico y luego se eliminan los tejidos necróticos del páncreas, las zonas peripancreáticas, las gotieras retrocólicas y los espacios subfrénicos. Se debe evitar la hemorragia. No son aconsejables las resecciones excesivas. Se utiliza la TC preoperatoria como guía para dirigir la atención a zonas específicas en donde se haya descubierto necrosis por licuefacción o existan colecciones líquidas. Luego del debridamiento y de la colocación de drenajes adecuados, se realiza un copioso lavado del absceso con solución salina y soluciones antibióticas tópicas. A continuación, se debe adoptar una de las alternativas señaladas (drenaje aspirativo amplio o taponamiento abierto).

El uso del drenaje aspirativo amplio permite el cierre por planos del abdomen. Se deben colocar múltiples drenajes de gran calibre en las zonas declive que salgan al exterior a través de contraaberturas ubicadas en los flancos a fin de drenar todas las cavidades asociadas con el absceso. Cuando se utiliza esta técnica las reoperaciones por la presencia de sepsis pancreática persistente resultan necesarias entre el 16 y el 40% de los casos y su mortalidad varía entre 5 y 50%, con una media aproximada al 30%.[117-119]

La alternativa para el cierre por planos con drenaje aspirativo amplio es el taponamiento abierto (marsupialización) del absceso pancreático. Este tipo de procedimiento ha generado

gran optimismo entre sus múltiples proponentes.[120-124] Con esta técnica, se utiliza una incisión transversal para luego abrir el epiplón gastrocólico a fin de acceder a la zona de la retrocavidad de los epiplones. Luego del debridamiento conveniente se tapona esa zona protegiendo el intestino delgado con el epiplón mayor llevado hacia abajo mientras que cualquier zona intestinal que queda expuesta se recubre con compresas lubricadas. Se deja la pared abdominal abierta para poder disponer, en la sala de cuidados intensivos, de un acceso reiterado a la cavidad del absceso. La evisceración se evita utilizando alguna de las siguientes técnicas: intubación prolongada con respiración a presión positiva, cierre parcial de la herida –con puntos de contención o mediante bolsas estériles aplicadas sobre la herida que mantienen las vísceras dentro del abdomen–. Los estudios retrospectivos que comparan el drenaje abierto de los abscesos de páncreas con los tratados con drenaje aspirativo revelan mejoría en la evolución para el grupo sometido a tratamiento abierto, con una mortalidad que se encuentra entre el 10 y el 20%. Todavía no se han publicado estudios aleatorios que comparen los resultados obtenidos con estas dos alternativas terapéuticas.

Corrección de las afecciones biliares asociadas

La pancreatitis biliar es una indicación precisa para realizar el tratamiento definitivo de la afección biliar si se desea reducir la incidencia de la pancreatitis recurrente. Existe un gran debate entre los cirujanos en relación con las tres opciones que existen respecto a la oportunidad de la intervención biliar. Entre ellas se incluye: 1) la cirugía electiva (en general colecistectomía con colangiografía operatoria) realizada 4 a 8 semanas después del episodio agudo de pancreatitis, 2) operación durante la internación inicial por pancreatitis biliar, luego que se ha conseguido la mejoría clínica inmediata, y 3) la intervención temprana, dentro de las primeras 72 horas del comienzo del cuadro agudo de pancreatitis.

La primera opción, cirugía biliar diferida durante 8 semanas a partir del episodio agudo de pancreatitis, ha perdido apoyo en forma gradual. La historia natural de la pancreatitis biliar que no es tratada con cirugía biliar definitiva demuestra que se pueden esperar recurrencias frecuentes. Más del 50% de los pacientes presentan una recidiva de la pancreatitis mientras están esperando la cirugía biliar definitiva.[125,126] Por ello, diferir la cirugía significa colocar un gran porcentaje de pacientes bajo el riesgo de la pancreatitis recidivada. En los episodios típicos de pancreatitis biliar, la presentación clínica, el grado de hiperamilasemia y la extensión de la lesión pancreática son leves y las anormalidades provocadas se resuelven con rapidez. La cirugía sobre la vía biliar realizada dentro de los 5 o 7 días a partir de la internación ha probado ser un método seguro y efectivo que elimina la necesidad de una segunda internación y reduce la extensión de la estadía hospitalaria. Por ello y en la actualidad, la mayoría de los cirujanos prefieren la segunda opción y recomiendan, en las pancreatitis biliares, la cirugía biliar durante la internación inicial, luego de la resolución del episodio inflamatorio agudo. La excepción para este tratamiento se encuentra en los pacientes con graves pancreatitis que presentan una evolución prolongada, con íleo persistente, distensión, colecciones líquidas demostrables con la TC y descenso lento de la hiperamilasemia.[127] Mientras la mejoría continúa durante el tratamiento médico, esos pacientes pueden beneficiarse con un retraso de la cirugía biliar a fin de permitir la resolución completa de la pancreatitis y la inflamación peripancreática. En este subgrupo de pacientes, puede resultar apropiado esperar un intervalo corto (más de 4 semanas) entre el momento del alta hospitalaria y la realización de la cirugía biliar definitiva.

La tercera opción terapéutica para la pancreatitis biliar es la operación inmediata, en el momento del comienzo de la enfermedad, tal como ha sido sugerido por Acosta y col.[128,129] Las razones que fundamentan esta operación temprana es la rápida eliminación de la obstrucción ampular producida por un cálculo coledociano con lo que, al menos teóricamente, se reduce la gravedad del episodio de pancreatitis. En su estudio comparativo entre pacientes tratados con cirugía diferida y otro grupo de casos sometidos a cirugía inmediata (colecistectomía y exploración coledociana), los índices de mortalidad fueron de 16 y 2% respectivamente. Por desgracia, los índices de mortalidad en el grupo histórico parecen ser demasiado altos si se los compara con otros estudios. La conclusión de que la cirugía inmediata debe ser realizada en todos los pacientes con pancreatitis aguda biliar parece ser demasiado agresiva. En un estudio aleatorio realizado en pacientes con pancreatitis biliar, Stone ha mostrado que la operación temprana, dentro de las 72 horas de la internación, podía ser realizada en forma segura, con una morbilidad y mortalidad equivalentes a las que se observan en los pacientes operados a los 3 meses de haber superado el episodio de pancreatitis aguda.[130] Sin embargo, los pacientes operados en estadios tempranos presentaron una incidencia de litiasis coledociana (demostrada por la colangio-

grafía) más de tres veces superior (64% versus 18%), lo que sugiere que son necesarios procedimientos más complicados (por ejemplo: exploración supraduodenal o transduodenal del colédoco y esfinteroplastia) en los pacientes tratados en forma temprana.

La mayor parte de los datos obtenidos no han podido revelar ventajas efectivas para la cirugía temprana en la pancreatitis biliar.[125,127] De hecho, la cirugía temprana no parece ofrecer ventajas en la gran mayoría de los pacientes dado que gran parte de ellos mejoran con el tratamiento médico habitual y eliminan sus cálculos coledocianos en forma espontánea.

En resumen, la recomendación actual para el tratamiento de los pacientes con pancreatitis biliar se inclina a favor de las medidas médicas seguidas por la cirugía durante la misma internación. Con este plan terapéutico, la mayor parte de los pacientes eliminan hacia el duodeno los cálculos coledocianos antes de la colecistectomía evitando así la necesidad de realizar otras maniobras quirúrgias más complejas (exploración del colédoco o esfinteroplastia). En los pacientes que presentan un curso prolongado, acompañado de deterioro progresivo de su estado general, el uso de la ERCP proporciona un método seguro para documentar la presencia de la coledocolitiasis.[131] La colangiografía percutánea transhepática también ha sido utilizada en este tipo de pacientes.[132] Los cálculos ampulares impactados pueden ser retirados mediante una esfinterotomía endoscópica o con cirugía inmediata.[133]

Deterioro del estado general

Numerosos cirujanos han aconsejado la operación temprana, en la que se realiza el drenaje pancreático amplio o la resección pancreática, en aquellos pacientes que muestran deterioro progresivo de su estado clínico y que no responden al tratamiento médico no quirúrgico.[134-136] Ésta es la más controvertida indicación de la cirugía en la pancreatitis aguda. Entre sus proponentes, las recomendaciones para las resecciones pancreáticas varían entre la pancreatectomía total hasta el debridamiento local de los tejidos con necrosis evidente (necrosectomía), pancreaticoduodenectomía o pancreatectomía distal. La evaluación de la eficacia del tratamiento de resección en la pancreatitis aguda no puede ser efectuado en forma realista debido a la falta de estudios aleatorios controlados. Las evidencias obtenidas en la pancreatitis experimental, en modelos caninos, sugieren que la terapia de resección aumenta la mortalidad en comparación con el grupo control no operado.[137] Por ello, existen pocos datos clínicos o experimentales que apoyen el uso de la resección o el drenaje pancreático tempranos en los pacientes con pancreatitis graves.[138] La cirugía intraabdominal temprana, en la que se realizan resecciones pancreáticas o drenajes no reduce la mortalidad de la pancreatitis aguda grave no complicada. Sin embargo, en los pacientes con deterioro clínico y con diagnóstico presuntivo de pancreatitis, la operación puede estar indicada para descartar otra lesión quirúrgica corregible o tratar en forma temprana la formación de abscesos pancreáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Senn, N.: The Surgery of the Pancreas. Philadelphia, W.J. Dorman, 1886, pp. 71–107.
2. Fitz, R.H.: Acute pancreatitis. Boston Med. Surg. J., *120*:181, 1889.
3. Opie, E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull. Johns Hopkins Hosp., *12*:182, 1901.
4. Moynihan, B.: Acute pancreatitis. Ann. Surg., *81*:132, 1925.
5. Renner, I.G., Savage, W.T., III, Pantoja, J.L., et al.: Death due to acute pancreatitis: A retrospective analysis of 405 autopsy cases. Dig. Dis. Sci., *30*:1005, 1985.
6. Wilson, C., Imrie, C.W., and Carter, D.C.: Fatal acute pancreatitis. Gut *29*:782, 1988.
7. Acosta, J.M., and Ledesma, C.L.: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N. Engl. J. Med., *290*:484, 1974.
8. Kelly, T.R.: Gallstone pancreatitis: Pathophysiology. Surgery *80*:488, 1976.
9. Kelly, T.R.: Gallstone pancreatitis: Local predisposing factors. Ann. Surg., *200*:479, 1984.
10. Police, A., Waxman, K., Smolin, M., et al.: Development of gallstone pancreatitis: The role of the common channel. Arch. Surg., *119*:1299, 1984.
11. Jones, B.A., Salsberg, B.B., Bohnen, J.M.A., et al.: Common pancreaticobiliary channels and their relationship to gallstone size in gallstone pancreatitis. Ann. Surg., *205*:123, 1987.
12. Armstrong, C.P., and Taylor, T.V.: Pancreatic duct reflux and acute gallstone pancreatitis. Ann. Surg., *204*:59, 1986.
13. Harvey, M.H., Cates, M.C., and Reber, H.A.: Possible mechanisms of acute pancreatitis induced by ethanol. Am. J. Surg., *155*:49, 1988.
14. Sarles, H., Lebreuil, G., Tasso, F., et al.: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. Gut *12*:377, 1971.
15. Saharia, P., Margolis, S., Zuidema, G.D., et al.: Acute pancreatitis with hyperlipidemia: Studies with an isolated perfused canine pancreas. Surgery *82*:60, 1977.
16. Sanfey, H., and Cameron, J.L.: Increased capillary permeability: An early lesion in acute pancreatitis. Surgery *96*:485, 1984.
17. Sanfey, H., Bulkley, G.B., and Cameron, J.L.: The pathogenesis of acute pancreatitis: The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. Ann. Surg., *201*:633, 1985.
18. Sanfey, H., Bulkley, G.B., and Cameron, J.L.: The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. Ann. Surg., *200*:405, 1984.
19. Mallory, A., and Kern, F., Jr.: Drug-induced pancreatitis: A critical review. Gastroenterology *78*:813, 1980.
20. Lombardi, B., Estes, L.W., and Longnecker, D.S.: Acute hemorrhagic pancreatitis (massive necrosis) with fat necrosis induced in mice by DL-ethionine fed with a choline-I deficient diet. Am. J. Pathol., *79*:465, 1975.
21. Lampel, M., and Kern, H.F.: Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), *373*:97, 1977.
22. Steer, M.L., and Meldolesi, J.: The cell biology of experimental pancreatitis. N. Engl. J. Med., *316*:144, 1987.
23. Niederau, C., and Grendell, J.H.: Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidified compartment. J. Clin. Invest., *81*:229, 1988.
24. Kloppel, G., Dreyer, T., Willemer, S., et al.: Human acute pancreatitis: Its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. Virchows Arch. (Pathol. Anat.), *409*:791, 1986.
25. Dickson A.P., and Imrie, C.W.: The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *159*:343, 1984.

26. Lovett, W.L., Wagensteem, S.L., Glenn, T.M., et al.: Presence of a myocardial depressant factor in patients in circulatory shock. Surgery *70*:223, 1971.
27. Ito, K., Ramirez-Schon, G., Shah, P.M., et al.: Myocardial function in acute pancreatitis. Ann. Surg., *194*:85, 1981.
28. Altimari, A.F., Prinz, R.A., Leutz, D.W., et al.: Myocardial depression during acute pancreatitis: Fact or fiction? Surgery *100*:724, 1986.
29. Lehtola, A., Kivilaakso, E., Puolakkainen, P., et al.: Effects of dextran 40 versus crystalloids in the microcirculation of porcine hemorrhagic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *162*:556, 1986.
30. Horton, J.W., and Burnweit, C.A.: Hemodynamic function in acute pancreatitis. Surgery *103*:538, 1988.
31. Kellum, I.M., Demeester, T.R., Elkins, R.C., et al.: Respiratory insufficiency secondary to acute pancreatitis. Ann. Surg., *175*:657, 1972.
32. Kimura, T., Toung, J.K., Margolis, S., et al.: Respiratory failure in acute pancreatitis: A possible role for triglycerides. Ann. Surg., *189*:509, 1979.
33. Kimura, T., Toung, J.K., Margolis, S., et al.: Respiratory failure in acute pancreatitis: The role of free fatty acids. Surgery *87*:509, 1980.
34. Maciver, A.G., Metcalfe, I.L., Possmayer, F., et al.: Alteration of surfactant chemistry in experimental acute pancreatitis. J. Surg. Res., *23*:311, 1977.
35. Mullin, G.T., Caperton, E.M., Jr., Crespin, S.R., et al.: Arthritis and skin lesions resembling erythema nodosum in pancreatic disease. Ann. Intern. Med., *68*:75, 1968.
36. Blamey, S.L., Osborne, D.H., Gilmour, W.H., et al.: The early identification of patients with gallstone associated pancreatitis using clinical and biochemical factors only. Ann. Surg., *198*:574, 1983.
37. Salt, W.B. II, and Schenker, S.: Amylase—its clinical significance: A review of the literature. Medicine *55*:269, 1976.
38. Cameron, J.L., Crisler, C., Margolis, S., et al.: Acute pancreatitis with hyperlipidemia. Surgery *70*:53, 1971.
39. Weaver, D.W., Bouwman, D.L., Walt, A.J., et al.: A correlation between clinical pancreatitis and isoenzyme patterns of amylase. Surgery *92*:576, 1982.
40. Levitt, M.D., Rapoport, M., and Copperband, S.R.: The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis, and macroamylasemia. Ann. Intern. Med., *71*:919, 1969.
41. Warshaw, A.L., and Fuller, A.F., Jr.: Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis. N. Engl. J. Med., *292*:325, 1975.
42. Leckie, P.A., Ferreira, P., and Debas, H.T.: Assessment of the amylase-creatinine clearance ratio in postoperative patients. Ann. Surg., *192*:195, 1980.
43. Robert, J.H., Meyer, P., and Rohner, A.: Can serum and peritoneal amylase and lipase determinations help in the early prognosis of acute pancreatitis? Ann. Surg., *203*:163, 1986.
44. Northam, B.E., Rowe, D.S., and Winston, N.E.: Methemalbumin in the differential diagnosis of acute hemorrhagic and edematous pancreatitis. Lancet *1*:348, 1963.
45. Battersby, C., and Green, M.K.: The surgical significance of methemalbuminemia. Gut *12*:995, 1971.
46. Carey, L.C.: Extra-abdominal manifestations of acute pancreatitis. Surgery *86*:337, 1979.
47. Hauser, C.J., Kamrath, R.O., Sparks, J., et al.: Calcium homeostasis in patients with acute pancreatitis. Surgery *94*:830, 1983.
48. Izquierdo, R., Bermes, E., Jr., Sandberg, L., et al.: Serum calcium metabolism in acute experimental pancreatitis. Surgery *98*:1031, 1985.
49. Mayer, A.D., and McMahon, M.J.: Biochemical identification of patients with gallstones associated with acute pancreatitis on the day of admission to hospital. Ann. Surg., *201*:68, 1985.
50. Nordback, I., Auvinen, O., and Autio, V.: Clinicobiochemical factors in predicting gallstones in necrotizing pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *161*:139, 1985.
51. Neoptolemos, J.P., London, N., Bailey, I., et al.: The role of clinical and biochemical criteria and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the urgent diagnosis of common bile duct stones in acute pancreatitis. Surgery *100*:732, 1986.
52. Ranson, J.H.C., Lackner, H., Berman, I.R., et al.: The relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. Surgery *81*:502, 1977.
53. Clavien, P.A., Hauser, H., Meyer, P., et al.: Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis: A prospective study of 202 patients. Am. J. Surg., *155*:457, 1988.
54. Siegelman, S.S., and Fishman, E.K.: Computed tomography of pancreatitis. *In* Siegelman, S.S. (ed.): Computed Tomography of the Pancreas. New York, Churchill Livingstone, 1983, p. 83.
55. Cohen, J.M., Weinreb, J.C., and Maravilla, K.R.: Fluid collections in the intraperitoneal and extraperitoneal spaces: Comparison of MR and CT. Radiology *155*:705, 1985.
56. Wall, S.D., Hricak, H., Bailey, G.D., et al.: MR imaging of pathologic abdominal fluid collections. J. Comput. Assist. Tomogr., *10*:746, 1986.
57. Kaplan, O., Kushnir, T., Sandbank, V., et al.: Acute pancreatitis in rats: A ^{31}P nuclear magnetic resonance study. J. Surg. Res., *43*:172, 1987.
58. Cooperman, M., Ferrara, J.J., Carey, L.C., et al.: Idiopathic acute pancreatitis: The value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surgery *90*:666, 1981.
59. Ranson, J.H.C., Rifkind, K.M., Roses, D.F., et al.: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *139*:69, 1974.
60. Ranson, J.H.C., Rifkind, K.M., and Turner, J.W.: Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *143*:209, 1976.
61. Mayer, A.D., and McMahon, M.J.: The diagnostic and prognostic value of peritoneal lavage in patients with acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *160*:507, 1985.
62. Warshaw, A.L., and Lee, K.H.: Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Surgery *86*:227, 1979.
63. Jacobs, M.L., Dagett, W.M., Cirvetta, J.M., et al.: Acute pancreatitis: Analysis of factors influencing survival. Ann. Surg., *185*:43, 1977.
64. Martin, D.T., Steinberg, S.M., Kopolovic R., et al.: Crystalloid versus colloid resuscitation in experimental hemorrhagic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *159*:445, 1984.
65. Kimura, T., Zuidema, G.D., and Cameron, J.L.: Acute pancreatitis: Experimental evaluation of steroid, albumin, and Trasylol therapy. Am. J. Surg., *140*:403, 1980.
66. Leese, T., Holliday, M., Heath, D., et al.: Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. Br. J. Surg., *74*:907, 1987.
67. Donowitz, M., Hendler, R., and Spiro, H.M.: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. Ann. Intern. Med., *83*:778, 1975.
68. Yeo, C.J., Bastidas, J.A., Schmieg R.E., Jr., et al.: Pancreatic structure and glucose tolerance in a longitudinal study of experimental pancreatitis-induced diabetes. Ann. Surg., *210*:150, 1989.
69. Ranson, J.H.C., and Spencer, F.C.: Prevention, diagnosis and treatment of pancreatic abscess. Surgery *82*:99, 1977.
70. Silberman, H., Dixon, N.P., and Eisenberg, D.: The safety and efficacy of lipid-based system of parenteral nutrition in acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., *77*:494, 1982.
71. Kodesch, R., and Dupont, H.L.: Infectious complications of acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *136*:763, 1973.
72. Howes, R., Zuidema, G.D., and Cameron, J.L.: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. J. Surg. Res., *18*:197, 1975.
73. Levant, J.A., Secrist, D.L.M., Resin, H., et al.: Nasogastric suction in the treatment of alcoholic pancreatitis: A controlled study. J.A.M.A., *229*:51, 1974.
74. Field, B.E., Hepner, G.W., Shabot, M.M., et al.: Nasogastric suction in alcoholic pancreatitis. Dig. Dis. Sci., *24*:339, 1979.
75. Sarr, M.G., Sanfey, H., and Cameron, J.L.: Prospective, randomized trial of nasogastric suction in patients with acute pancreatitis. Surgery *100*:500, 1986.
76. Broe, P.J., Zinner, M.J., and Cameron, J.L.: A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *154*:13, 1982.
77. Goff, J.S., Feinberg, L.E., and Brugge, U.R.: A randomized trial comparing cimetidine to nasogastric suction in acute pancreatitis. Dig. Dis. Sci., *27*:1085, 1982.
78. Maisto, D.E., and Bremner, C.G.: Antacids in the treatment of acute alcohol-induced pancreatitis. S. Afr. Med. J., *65*:351, 1983.
79. Trapnell, J.E.: The natural history and prognosis of acute pancreatitis. Ann. R. Coll. Surg. Engl., *38*:265, 1966.
80. Cameron, J.L., Mehigan, D., and Zuidema, G.D.: Evaluation of atropine in acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *148*:206, 1979.
81. Waterworth, M.W., Barbezat, G.O., Hickman, R., et al.: A controlled trial of glucagon in experimental pancreatitis. Br. J. Surg., *63*:617, 1976.
82. Olazabal, A., and Fuller, R.: Failure of glucagon in the treatment of alcoholic pancreatitis. Gastroenterology *74*:489, 1978.
83. Modlin, I.M., and Jaffe, B.M.: Clinical usefulness of glucagon. Surgery *87*:470, 1980.
84. Goebell, H., Amman, R., Herfarth, C.H., et al.: A double blind

trial of synthetic salmon calcitonin in the treatment of acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., *14*:881, 1979.
85. Baxter, J.N., Jenkins, S.A., Day, D.W., et al.: Effect of somatostatin and a long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. Br. J. Surg., *72*:382, 1985.
86. Schwedes, U., Althoff, P.H., Klempa, I., et al.: Effect of somatostatin on bile induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Horm. Metab. Res., *11*:655, 1979.
87. Usadel, K.H., Uberla, K.K., and Leuschner, U.: Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: Results of a multicenter double blind trial. Dig. Dis. Sci., *30*:992, 1985.
88. Neiderau, C., Ferrell, L.D., and Grendell, J.H.: Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: Protective effects of proglumide, benzotript, and secretin. Gastroenterology *88*:1192, 1985.
89. Niederau, C., Liddle, R.A., Ferrell, L.D., et al.: Beneficial effects of cholecystokinin-receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. J. Clin. Invest., *78*:1056, 1986.
90. Skyring, A., Singer, A., and Tornya, P.: Treatment of acute pancreatitis with Trasylol: A report of a controlled clinical trial. Br. Med. J., *2*:627, 1965.
91. Medical Research Council: Multicentre trial of glucagon and aprotinin: Death from acute pancreatitis. Lancet *2*:632, 1977.
92. Imrie, C.W., Benjamin, I.S., Ferguston, J.C., et al.: A single center double blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br. J. Surg., *65*:337, 1978.
93. Konttinen, Y.P.: Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., *6*:715, 1971.
94. Tykka, H.T., Vaittinen, E.J., Mahlberg, K.L., et al.: A randomized double-blind study using $CaNa_2$-EDTA, a phospholipase A_2 inhibitor in the management of human acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., *20*:5, 1985.
95. Broe, P.J., Zuidema, G.D., and Cameron, J.L.: The role of ischemia in acute pancreatitis: Studies with an isolated perfused canine pancreas. Surgery *91*:377, 1982.
96. Wisner, J.R., and Renner, I.G.: Allopurinol attenuates caerulein induced acute pancreatitis in the rat. Gut *29*:926, 1988.
97. Sarr, M.G., Bulkley, G.B., and Cameron, J.L.: The role of leukocytes in the production of oxygen-derived free radicals in acute experimental pancreatitis. Surgery *101*:292, 1987.
98. Sarr, M.G., Bulkley, G.B., and Cameron, J.L.: Temporal efficacy of allopurinol during the induction of pancreatitis in the ex vivo perfused canine pancreas. Surgery *101*:342, 1987.
99. Balldin, G., and Ohlsson, K.: Demonstration of pancreatic protease-antiprotease complexes in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis. Surgery *85*:451, 1979.
100. Satake, K., Rozmanith, J.S., Appert, H.E., et al.: Hypotension and release of kinin forming enzymes into ascitic fluid exudate during experimental pancreatitis in dogs. Ann. Surg., *177*:497, 1973.
101. Gjone, E., Ofstad, E.D., Marton, P.F., et al.: Phospholipase activity in pancreatic exudate in experimental acute pancreatitis. Scand. J. Gastroenterol., *2*:181, 1967.
102. Glazer, G., and Bennett, A.: Evaluation of prostaglandin-like activity in blood and peritoneal exudate of dogs with acute pancreatitis. Br. J. Surg., *61*:922, 1974.
103. Coticchia, J.M., Lessler, M.A., Carey, L.C., et al.: Peritonal fluid in human acute pancreatitis blocks hepatic mitochondrial respiration. Surgery *100*:850, 1986.
104. Tokada, Y., Appert, H.E., and Howard, J.M.: Vascular permeability induced by pancreatic exudate formed during acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *143*:779, 1976.
105. Rodgers, R.E., and Carey, L.C.: Peritoneal lavage in experimental pancreatitis in dogs. Am. J. Surg., *111*:792, 1966.
106. Rosato, E.F., Mullis, W.F., and Rosato, F.E.: Peritoneal lavage therapy in hemorrhagic pancreatitis. Surgery *74*:106, 1973.
107. Stone, H.H., and Fabian, T.C.: Peritoneal dialysis in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *150*:878, 1980.
108. Mayer, A.D., McMahon, M.J., Corfield, A.P., et al.: Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. N. Engl. J. Med., *312*:399, 1985.
109. Ihse, I., Evander, A., Holmberg, J.T., et al.: Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. Ann. Surg., *204*:122, 1986.
110. Ranson, J.H.C., and Spencer, F.C.: The role of peritoneal lavage in severe acute pancreatitis. Ann. Surg., *187*:565, 1978.
111. Bolooki, H., and Gliedman, M.L.: Peritoneal dialysis in the treatment of acute pancreatitis. Surgery *64*:466, 1968.
112. Paxton, J.R., and Payne, J.H.: Acute pancreatitis: Statistical review of 307 established cases of acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *86*:69, 1948.
113. Edelmann, G., and Boutelier, P.: Le traitement des pancréatities aigues necrosantes par l'ablation chirurgicale précoce des portions necrosées. Chirurgie *100*:155, 1974.
114. Ranson, J.H.C., Balthazar, E., Caccauale, R., et al.: Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. Ann. Surg., *201*:656, 1985.
115. Gerzof, S.G., Banks, P.A., Robbins, A.H., et al.: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. Gastroenterology *93*:1315, 1987.
116. Hill, M.C., Dach, J.L., Barken, J., et al.: The role of percutaneous aspiration in the diagnosis of pancreatic abscesses. A.J.R., *141*:1305, 1984.
117. Warshaw, A.L., and Jin, G.: Improved survival in 45 patients with pancreatic abscess. Ann. Surg., *202*:408, 1985.
118. Malangoni, M.A., Shallcross, J.C., Seiler, J.G., et al.: Factors contributing to fatal outcome after treatment of pancreatic abscess. Ann. Surg., *203*:605, 1986.
119. Frey, C.F., Lindenauer, S.M., and Miller, T.A.: Pancreatic abscesses. Surg. Gynecol. Obstet., *149*:722, 1979.
120. Bolooki, H., Jaffe, B.M., and Gliedman, M.L.: Pancreatic abscesses and lesser sac collections. Surg. Gynecol. Obstet., *126*:1301, 1968.
121. Davidson, E.D., and Bradley, E.L., III: "Marsupialization" in the treatment of pancreatic abscess. Surgery *89*:252, 1981.
122. Bradley, E.L., III, and Fulenwider, J.T.: Open treatment of pancreatic abscess. Surg. Gynecol. Obstet., *159*:509, 1984.
123. Pemberton, J.H., Becker, J.M., Dozois, R.R., et al.: Controlled open lesser sac drainage for pancreatic abscess. Ann. Surg., *203*:600, 1986.
124. Stone, H.H., Strom, P.R., and Mullins, R.J.: Pancreatic abscess management by subtotal resection and packing. World J. Surg., *8*:340, 1984.
125. Kelly, T.R.: Gallstone pancreatitis: The timing of surgery. Surgery *88*:345, 1980.
126. Paloyan, D., Simonowitz, D., and Skinner, D.: Timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones. Surg. Gynecol. Obstet., *141*:737, 1975.
127. Ranson, J.H.C.: The timing of biliary tract surgery in acute pancreatitis. Ann. Surg., *189*:654, 1979.
128. Acosta, J.M., Rossi, R., Galli, O.M.R., et al.: Early surgery for acute gallstone pancreatitis: Evaluation of a systematic approach. Surgery *83*:367, 1978.
129. Acosta, J.M., Pellegrini, C.A., and Skinner, D.A.: Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. Surgery *88*:118, 1980.
130. Stone, H.H., Fabian, T.C., and Dunlop, W.E.: Gallstone pancreatitis: Biliary tract pathology in relation to time of operation. Ann. Surg., *194*:305, 1981.
131. Lee, M.J.R., Choi, T.K., Lai, E.C.S., et al.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography after acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., *163*:354, 1986.
132. Coppa, G.F., LeFleur, R., and Ranson, J.H.C.: The role of Chiba-needle cholangiography in the diagnosis of possible acute pancreatitis with cholelithiasis. Ann. Surg., *193*:393, 1981.
133. Safrany, L., and Cotton, P.B.: A preliminary report: Urgent duodenoscopic sphincterotomy for acute gallstone pancreatitis. Surgery *89*:424, 1981.
134. Waterman, N.G., Walsky, R., Kasdan, M.L., et al.: The treatment of acute hemorrhagic pancreatitis by sump drainage. Surg. Gynecol. Obstet., *126*:963, 1968.
135. Lawson, D.W., Daggett, W.M., Civetta, J.M., et al.: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. Ann. Surg., *172*:605, 1970.
136. Norton, L., and Eiseman, B.: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. Am. J. Surg., *127*:191. 1974.
137. Henry, L.G., and Condon, L.E.: Ablative surgery for necrotizing pancreatitis. Am. J. Surg., *131*:125, 1976.
138. Ranson, J.H.C.: Surgical treatment of acute pancreatitis. Dig. Dis. Sci., *25*:453, 1980.