

# Capítulo 7

---

## Opciones terapéuticas en pancreatitis grave

**Juan Carlos Serna Rentería**

Cirujano general, Universidad de Antioquia,  
docente ocasional, Facultad de Medicina,  
Universidad de Antioquia

**Daniel Ernesto Mejía Isaza**

Residente de cirugía general, Facultad de  
Medicina, Universidad de Antioquia

# Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

## Introducción

La pancreatitis aguda se define como la inflamación aguda del tejido pancreático que puede afectar órganos adyacentes y lejanos (1), tiene una incidencia que varía entre regiones del mundo descrita alrededor de 4,9-73,4/100.000 (2), la cual puede ser errática ya que muchos casos leves no son diagnosticados y otros con elevación sutil se diagnostican mal; es la tercera causa de enfermedad gastrointestinal más común que requiere hospitalización y es considerada de alto costo en casos de pancreatitis severa y en aquellos casos con secuelas crónicas. Su diagnóstico está estandarizado y se han establecido algunas pautas de manejo, muchas de las cuales han evolucionado, pero no pocas veces el curso de la enfermedad es impredecible y representa un reto terapéutico para el equipo multidisciplinario.

## Etiología y fisiopatología

La activación de la tripsina juega un papel central en la fisiopatología de la pancreatitis; normalmente se pueden activar valores pequeños de tripsina que pasan desapercibidos en el organismo gracias a algunos mecanismos de protección que incluyen la autólisis de la enzima, compartimentalización, disminución del calcio intracelular, excreción hacia la luz duodenal y presencia de inhibidores directos como el SPINK1 (*Serine Protease inhibitor kazal type 1*) que inhibe el 20 % de la tripsina (1). El páncreas tiene además antiproteasas como la  $\alpha$ 1-antitripsina y  $\alpha$ 2-macroglobulina, pero cuando estos mecanismos son sobrepasados generalmente ocurre la inflamación de la glándula y genera un proceso de autodigestión que de no ser neutralizado generará una respuesta inflamatoria continuada, con destrucción de la barrera paracelular de las células acinares y de los conductos lobulillares lo que permite que las enzimas puedan viajar a otras partes del organismo, y derivar en complicaciones locales y/o a distancia, dejar secuelas crónicas o finalmente acarrear la muerte del paciente.

La tripsina no solamente activa al tripsinógeno para perpetuar su auto-activación, sino que además activa otras enzimas como la elastasa, fosfolipasa A2, carboxipeptidasa, complemento y vía de las quininas cuya respuesta inflamatoria puede ser tal que ocasione la falla orgánica múltiple de forma temprana con el subsecuente aumento de la mortalidad. La muerte celular sobreviene por dos mecanismos que son la apoptosis y la necrosis, ambas ocasionadas por mecanismos totalmente patológicos mediados por la inflamación

(hipercoagulabilidad con microtrombos, daño endotelial por radicales, hipovolemia, etc.); actualmente las investigaciones en búsqueda de la medicación ideal para la pancreatitis apuntan a evitar la necrosis pancreática (3).

Los macrófagos activados y los monocitos tienen un rol central en la amplificación del daño local y la respuesta inflamatoria sistémica.

Aunque la etiología puede variar de acuerdo con la región sigue siendo principalmente obstructiva, y es la de origen biliar por colelitiasis la principal causa de pancreatitis en el mundo (40-60 %). Otras causas obstructivas incluyen la obstrucción por tumores, parásitos, divertículos duodenales o coledococoele. Se cree que el reflujo biliar ocasionado por la obstrucción biliar (transitoria en su mayoría) puede iniciar la activación de la glándula (teoría de Opie) pese a que la presión del esfínter pancreático es mayor que el biliar. Los cálculos menores de 5 mm tienen mayor probabilidad de producir pancreatitis porque pasan más fácilmente a través del conducto cístico.

A la etiología obstructiva le siguen en frecuencia aquellas sustancias que actúan como toxinas, la más importante por su prevalencia el etanol, en algunas regiones de Europa puede ser la primera (4), y el riesgo empieza con un consumo diario mayor a 80 gr/día, (riesgo del 10 % de presentar pancreatitis); también se incluyen el metanol, veneno de escorpiones e insecticidas, estos últimos generan hiperestimulación de la glándula, mientras que el etanol puede además afectar la motilidad del esfínter de Oddi, producir isquemia y precipitación de las proteínas.

Otras causas menos comunes incluyen anomalías metabólicas como la hipertrigliceridemia (usualmente niveles mayores de 1.000 mg/dL) (5,6), hipercalcemia, porfiria (7), anomalías vasculares, trauma, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), causas hereditarias, infecciones, tumores, pancreatitis autoinmune y aquellas en las cuales no se logra identificar una etiología (idiopáticas).

Otro grupo de agentes etiológicos lo constituyen una lista de fármacos (Tabla 1), muchos de ellos relacionados con el consumo crónico más que agudo (4-8 semanas) con una incidencia del 1-4 % (8). Existen causas más controvertidas como el páncreas divisum y la disfunción del esfínter de Oddi (1).

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Ácido valproico<br/>L- asparaginasa<br/>Azatriopina<br/>Benazepril<br/>Bezafibrato<br/>Cannabis<br/>Captopril<br/>Enalapril<br/>Carbimazol<br/>Cimetidina<br/>Citarabina<br/>Clozapina<br/>Codeína<br/>Compuetos del ácido<br/>5-aminosalicílico:<br/>Azodisalícilato<br/>Mesalamina<br/>Sulfasalazina</p> | <p>Dapsona<br/>Dexametasona<br/>Eritromicina<br/>Estibogluconato<br/>Estrógeno<br/>Fluvastatina<br/>Furosemida<br/>Hidroclorotiazida<br/>Hidrocortisona<br/>Ifosfamida<br/>Interferón alfa<br/>Isoniazida<br/>Lamivudina<br/>Lisinopril<br/>Losartán<br/>Meglumina</p> | <p>6-mercaptopurina<br/>Metimazol<br/>Metildopa<br/>Metronidazol<br/>Nelfinavir<br/>Noretindrona/megestrol<br/>Paracetamol<br/>Pentamidina<br/>Piritinol<br/>Pravastatina<br/>Procainamida<br/>Simvastatina<br/>Sulfametazina<br/>Sulfametoxazol<br/>Sulindaco<br/>Tetracilina<br/>Trimetoprim-sulfa</p> |
|---|--|--|

Tabla 1. Medicamentos asociados a pancreatitis (8).

## Diagnóstico y clasificación

En los pacientes con pancreatitis aguda existe una serie de manifestaciones clínicas muy sugestivas de la enfermedad como el dolor abdominal, principalmente en la región superior, de gran intensidad, irradiado a dorso, o puede ser solo en el epigastrio o en los hipocondrios, si el exudado inflamatorio del páncreas se propaga podría haber dolor de localización inferior; la intensidad máxima se alcanza en 10-20 minutos, puede mejorar con la posición, y solo 50 % de las veces se presenta dolor en cinturón. Este dolor generalmente se acompaña de náuseas y vómito (90 % lo presenta) posiblemente por inflamación de la pared gástrica, distensión abdominal y oliguria.

Al examen físico los hallazgos varían de acuerdo con el grado de compromiso; en los pacientes más críticos las facies de dolor a veces son de aspecto grave, algunos presentan defensa abdominal con signos de irritación peritoneal, distensión, taquicardia. En los casos infortunados con complicaciones hemorrágicas y sangrado retroperitoneal se presentan los signos clásicos de Cullen (equimosis periumbilical), Gray Turner (equimosis en flancos) y Fox (equimosis en región inguinal).

Cuando el proceso inflamatorio retroperitoneal es de gran magnitud el paciente puede presentar fiebre sin una infección que lo explique (1), choque, desorientación y alucinaciones.

Para el diagnóstico se ha considerado la presencia de al menos dos de los tres criterios establecidos que incluyen dolor consistente con la enfermedad, elevación de las enzimas pancreáticas (lipasa y amilasa) más de tres veces su valor normal y hallazgos imagenológicos consistentes con la enfermedad (9).

La amilasa pancreática es responsable del 40-45 % de la actividad de la amilasa sérica, inicia su elevación de 6-12 horas, tiene una sensibilidad mayor al 85 % con especificidad del 70 %, semivida corta (10 horas) y permanece elevada alrededor de 3-5 días. Puede haber una elevación sutil en crisis leve, pancreatitis mortal o superpuesta a una crónica (poco tejido acinar) pero los niveles sanguíneos muy elevados no denotan mayor gravedad (2,10). La amilasa puede estar elevada en ausencia de pancreatitis en condiciones como la macroamilasemia (formación de complejos amilasa-inmunoglobulina), enfermedad renal con disminución de la tasa de filtración, enfermedades de las glándulas salivares y una larga lista de entidades asociadas a inflamación (Tabla 2) por aumento de la permeabilidad intestinal, pero niveles por encima de 1.000 U/L rara vez son debidos a otra entidad.

# Actualización en CIRUGÍA GENERAL



Otras causas de elevación de amilasa incluyen: apendicitis, úlcera péptica, isquemia mesentérica, obstrucción intestinal, embarazo, fístula pancreática, insuficiencia renal crónica (IRC), nefrolitiasis, diabetes mellitus (DM), cetoacidosis, sialoadenitis, sialolitiasis, quemadura, trauma.

|                        |                             |               |
|------------------------|-----------------------------|---------------|
| Apendicitis            | Fístula pancreática         | Sialoadenitis |
| Úlcera péptica         | Insuficiencia renal crónica | Sialolitiasis |
| Isquemia mesentérica   | Nefrolitiasis               | Quemadura     |
| Obstrucción intestinal | Diabetes Mellitus           | Trauma        |
| Embarazo               | Cetoacidosis                |               |

**Tabla 2.** Entidades asociadas a elevación de la amilasa.

La lipasa tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 100 % (10), la elevación empieza a las 8 horas con pico entre las 24-48 horas y se normaliza de 10-14 días; al igual que con la amilasa, la enfermedad renal y la patología abdominal puede ocasionar elevaciones de la enzima.

En cuanto al diagnóstico imagenológico, la tomografía o resonancia magnética de abdomen contrastada están indicadas solo en aquellos pacientes con diagnóstico poco claro o aquellos con empeoramiento luego de las primeras 48-72 horas (evaluar gravedad y descartar complicaciones) (9). Una tomografía o resonancia sin alteraciones no descarta el diagnóstico de pancreatitis, pero son estudios de gran utilidad en la evaluación de la glándula y sus características locales como edema, colecciones y necrosis.

La clasificación de la pancreatitis se realiza con el objetivo de mejorar el tratamiento y evitar o disminuir las complicaciones. Durante la fase temprana la severidad debe ser evaluada cada día, puesto que la pancreatitis se encuentra en evolución; una forma estratégica de reevaluar sería a las 24-48 horas y a los 7 días. Ranson propuso una clasificación y publicó sus estudios en 1975 para la clasificación de la pancreatitis alcohólica, después en 1982 fueron modificados para pancreatitis biliar; los 11 parámetros solo pueden ser completados a las 48 horas y con 3 de los 11 criterios presentes se considera grave, con la dificultad no solo de sus numerosos criterios sino que se necesitan 48 horas para ser completado, por lo que esta forma de clasificación ha caído en desuso al igual que la clasificación de Glasgow-Imlrie. Otros sistemas de clasificación como el BISAP (*Bedside*

*Index for Severity in Acute Pancreatitis*) y el APACHE II todavía son de uso rutinario, pero en el 2012 en Atlanta se realizó un consenso para unificar el lenguaje de clasificación de la pancreatitis. Antes en otros consensos previos (de Atlanta) quedaban en el aire aún términos confusos como flemón, pancreatitis flemonosa, pancreatitis hemorrágica o absceso pancreático que fueron abolidos en la actual clasificación. Este último consenso es la forma más aceptada hoy en día de clasificación y comprende la pancreatitis leve (80-85 %) si no hay falla de órgano, moderadamente severa si hay compromiso transitorio de órgano o complicaciones locales, y severa cuando hay falla de órgano que persiste >48 horas (5-10 %) (Tabla 3) (11).

**Leve:** Mortalidad 1 %.

No complicación local ni compromiso de órgano.

**Moderadamente severa:** Mortalidad del 8 %.

Daño de órgano transitorio (<48 horas).  
Complicaciones locales sin daño de órgano.  
Condiciones sistémicas.

**Severa:** Mortalidad 36-50 %.

Falla orgánica persistente (≥48 horas).

**Tabla 3.** Clasificación de la pancreatitis.

Para definir la falla de órgano se usa el Marshall modificado (**Tabla 4**) que tiene en cuenta los sistemas respiratorio, renal y cardiovascular (**11**). Con un puntaje de 2 o más en cualquiera de los sistemas se considera compromiso de órgano.

Afortunadamente la incidencia de la pancreatitis severa es mucho menor que la leve (20 %) pero es la que usualmente predispone a complicaciones locales como necrosis, colecciones y pseudoquistes (**12**).

| Órgano   | Puntaje |                               |                                  |                |                |
|--|---------|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|
|  | 0       | 1                             | 2                                | 3              | 4              |
| Respiratorio<br>(PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )  | >400    | 301 - 400                     | 201 - 300                        | 101 - 200      | ≤101           |
| Renal<br>(Creatinina<br>mg/dL)                         | <1,4    | 1,4 - 1,8                     | 1,9 - 3,6                        | 3,6- 4,9       | >4,9           |
| Cardiovascular<br>(Presión arterial<br>sistólica mmHg) | >90     | <90<br>Responde<br>a líquidos | <90<br>No responde<br>a líquidos | <90<br>pH <7,3 | <90<br>pH <7,2 |

**Tabla 4.** Marshall modificado para falla orgánica.

Para el médico tratante es muy importante mantener una vigilancia estrecha del paciente y reconocer todas aquellas características individuales que pueden ser de mal pronóstico, más que depender de sistemas de puntuación. Muchos otros factores pueden ser tenidos en cuenta (mayores de 55 años, obesidad, BUN, hematocrito, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS], estado mental alterado, PCR >15 mg/dL, SIRS persistente) (**13**). Parámetros tan sencillos como el hematocrito o el BUN tienen un valor pronóstico tan efectivo como otras escalas más complejas de predicción, y se ha demostrado que un BUN mayor a 20 mg/dL al ingreso o el aumento en sus niveles durante las primeras 24 horas se asocia a mayor mortalidad (**14,15**).

### Opciones terapéuticas

A la fecha no existe un medicamento específico para el tratamiento de la pancreatitis aguda leve o severa; en el pasado se intentaron muchos tipos de intervenciones con fundamentos teóricos (lavados peritoneales profilácticos, plasma, atropina, CPRE, etc.) sin que se demostrara efectividad (**16**), pero se ha logrado profundizar en las medidas de soporte como la hidratación, nutrición, control del dolor etc. Hoy en día existe un manejo estandarizado que busca mejorar el resultado final de los pacientes con pancreatitis, y

algunos autores proponen un acrónimo que busca hacer un compendio de los aspectos más relevantes (PANCREAS) (**17**).

- P: Perfusión.
- A: Analgesia.
- N: Nutrición.
- C: Clínica (características clínicas-clasificación).
- R: Radiología (como mínimo una ecografía en el enfoque inicial).
- E: Endoscopia (solo si se requiere).
- A: Antibióticos.
- S: Cirugía (*Surgery* en inglés).

Se abordarán las medidas pilares del tratamiento.

### Líquidos endovenosos

El objetivo de la reanimación agresiva con líquidos venosos es mantener perfundido el páncreas y el resto de órganos, ya que muchas de las complicaciones pueden derivar de una inadecuada perfusión (**12**) (incluida la necrosis de la glándula). La hemoconcentración (hematocrito >44 %) y su persistencia guardan relación directa con la mortalidad (**15**). Hay muchas razones para que el paciente con pancreatitis pierda líquidos y progrese a un estado de hipoperfusión (emesis, hiporexia,

# Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

formación de tercer espacio, diaforesis, taquipnea), por lo que se debe hacer una buena evaluación del estado de hidratación ya que de esto dependerá la reanimación. El beneficio de los líquidos endovenosos ha sido demostrado en todo tipo de estudios; prospectivos, retrospectivos, epidemiológicos, estudios de laboratorios, evidencia indirecta y opiniones de expertos (9). Algunos proponen una reanimación inicial 5 a 10 ml/kg/h hasta que el paciente esté hidratado (2,13,18) (250-500 cc/hora las primeras 12-24 horas) (9,12), y aunque no existen marcadores ampliamente estudiados se puede guiar la terapia con el BUN, la creatinina (perfusión) y hematocrito (hemoconcentración).

La evidencia es más fuerte en reanimación agresiva las primeras 12-24 horas; y en cuanto a la discusión sobre qué tipo de líquidos venosos utilizar, el lactato de Ringer ha mostrado mejores resultados sobre el balance electrolítico, pH y menor asociación con inflamación y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (19). La terapia hídrica debe monitorearse constantemente sobre todo en los pacientes de mayor edad y con enfermedades cardíacas por los efectos adversos del exceso de líquidos (incluido el síndrome compartimental abdominal). El uso de coloides no ha demostrado tener ventajas con respecto a los cristaloides en pacientes con pancreatitis aguda.

## Nutrición

La concepción sobre la alimentación en pancreatitis también evolucionó y cambió el dogma tradicional de “nada por boca” a una nutrición temprana, sobre el supuesto errado de que el reposo intestinal evitaba la estimulación del páncreas e impactaba en el desenlace. Por el contrario, se ha demostrado que la nutrición temprana protege la mucosa intestinal, evita la atrofia y la translocación bacteriana, lo que disminuye las complicaciones infecciosas.

La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda el inicio de la nutrición de forma temprana (primeras 24 horas) con base en 11 ensayos clínicos donde pese a no disminuir la mortalidad sí disminuyó la necesidad de procedimientos quirúrgicos para el manejo de la necrosis, las complicaciones infecciosas en los pacientes con necrosis peripancreática, la falla orgánica múltiple y la necrosis pancreática (20). No existe evidencia específica en cuanto al tipo de dieta (baja en grasa, normograsa, sólida o líquida), y por lo tanto no hay una recomendación fuerte al respecto.

La vía de alimentación recomendada es la enteral siempre y cuando no esté contraindicada, la recomendación se basa en 12 ensayos clínicos que demostraron mayores beneficios con la nutrición enteral comparada con la parenteral en cuanto a falla orgánica y complicaciones infecciosas (20). No hay diferencias entre la sonda nasogástrica vs. la sonda nasoenteral (duodeno o yeyuno) en términos de mortalidad o tasa de complicaciones, aunque los ensayos clínicos al respecto dejan poco claro diferencias en seguridad y riesgo de broncoaspiración. Se deben agotar los mecanismos clínicos para la utilización de la vía enteral (antieméticos, proquinéticos, antidiarreicos, etc.) antes de pensar en la nutrición parenteral total, sin desconocer que en muchos casos de pancreatitis severa la nutrición parenteral finalmente será la única opción.

## Analgesia

El manejo analgésico debe ser una prioridad en el tratamiento, y la estrategia utilizada debe ser acorde a la intensidad del dolor. Este es un síntoma principal de la enfermedad y mal controlado puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica (17).

No con poca frecuencia es necesario el uso de analgesia como los opioides (pese a la teoría de aumento de la presión del esfínter de Oddi) y el uso de la analgesia epidural que ha demostrado lograr buen control del dolor; en animales inclusive se ha asociado con una mejoría en la microcirculación (10).

Los estudios de asignación aleatoria que comparan distintos grupos de analgésicos en pancreatitis son criticados por baja calidad y no favorecen a ningún grupo específico por encima de otro (21).

## Otras medidas

Los antibióticos no se recomiendan de rutina en los pacientes con complicaciones locales en quienes no se sospecha sobreinfección, es decir, no tiene ningún papel su uso profiláctico (9,12). Los meta-análisis al respecto han demostrado que no hay diferencias significativas en mortalidad, necrosis, infección no pancreática o disminución en la necesidad de reintervención, y además puede haber asociación con infección fúngica (22,23).

Actualmente su indicación se reduce a pacientes con infección confirmada o con alta sospecha por los hallazgos imagenológicos o clínicos.

Los grupos de antibióticos que han demostrado mejor penetración al tejido pancreático son los quinolonas, carbapenémicos y metronidazol (24), aunque algunos sugieren también efectividad de cefalosporinas de tercera y cuarta generación (25).

Existe una lista larga de medicamentos y procedimientos estudiados que no han demostrado influir positivamente en el desenlace final de los pacientes con pancreatitis aguda, o reducir el riesgo de complicaciones, entre ellos: somatostatina, octreótide, glucagón, cimetidina, aprotinina, gabexato mesilato, lexipafant, corticosteroides, antioxidantes, nitroglicerina, anticuerpos para TNF alfa, IL-10, anti-H2, atropina, fluoruracilo, calcitonina, indometacina, plasma fresco congelado, lavado peritoneal profiláctico, probióticos, estatinas u orlistat. (12,13,16,18,26). Otros necesitan más estudios para confirmación como el tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra receptor IL-6) y la eritropoyetina (27,28).

### Manejo específico de la etiología

Es imprescindible el tratamiento específico de la causa de la pancreatitis para prevenir nuevos episodios, muchos de los cuales pueden ser de mayor gravedad.

Los pacientes con pancreatitis leve de etiología biliar se benefician de colecistectomía durante la misma hospitalización; el estudio PONCHO demostró sus beneficios por la disminución en la tasa de reingresos por pancreatitis, sin aumento de la mortalidad o tasa de complicaciones (29).

En los pacientes con pancreatitis no leve se recomienda la colecistectomía 6 semanas luego del episodio agudo; aunque la literatura es más escasa en este aspecto, los estudios que existen demuestran mayor posibilidad de complicaciones específicamente en presencia de colecciones peripancreáticas y pseudoquistes (30,31).

En cuanto a la CPRE solo está indicada en pacientes con coledocolitiasis o evidencia de colangitis (32).

Otras entidades como la hipertrigliceridemia o la hipercalcemia necesitan manejo específico de la enfermedad subyacente para prevenir nuevos episodios de pancreatitis.

## Opciones en pancreatitis severa

### Compromiso Renal

La activación del complemento y la quinina guardan una relación causal con el compromiso de la función renal, pero el factor más importante para el manejo y la prevención del sistema renal es probablemente mantener la estabilidad hemodinámica y una diuresis apropiada (8).

### Compromiso Respiratorio

Como se mencionó al principio, la tripsina activada tiene la capacidad de activar otras enzimas como la fosfolipasa A2, con capacidad de degradar el surfactante pulmonar y se cree que puede ser la razón más importante (sin desconocer otras) del desarrollo de la injuria pulmonar (16).

Obviamente el paciente con hipoxemia necesitará oxígeno suplementario y aquellos en los que no se logre una buena oxigenación con medidas no invasivas necesitarán ventilación mecánica invasiva.

El SDRA es la complicación pulmonar más temida en los pacientes con pancreatitis pero no existe ningún tratamiento específico que evite su presentación; se recomienda usar volúmenes bajos de ventilación (8).

Al respecto se han propuesto múltiples estudios de investigación cuyo blanco sea interferir en la cascada de eventos fisiopatológicos que conllevan al desarrollo de la injuria pulmonar aguda y el SDRA. Algunos estudios en ratones han demostrado resultados promisorios con sustancias cuyo blanco ha sido el macrófago, células de Kupffer, citoquinas como la IL-6, y factor activador de plaquetas (27).

Otros medicamentos con estudios en los que se ha evidenciado algún grado de beneficio en la condición pulmonar incluyen: rosiglitazona, losartán, leptina exógena, propentofilina (27).

### Compromiso Cardiovascular

La calicreína es activada por la tripsina y libera a su vez bradiquinina y calidina que causan inestabilidad vascular. Las complicaciones cardíacas por pancreatitis grave incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, arritmias y choque cardiogénico. El aumento

# Actualización en CIRUGÍA GENERAL



UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

del índice cardiaco y descenso de la resistencia periférica responden a la infusión de cristaloides, pero de persistir la hipotensión, la dopamina intravenosa estaría indicada ya que no empeora la microcirculación pancreática a excepción de otros vasoconstrictores.

## Inhibidores de proteasa

Una opción terapéutica para los pacientes con pancreatitis grave son los inhibidores de proteasa (IP) (mesilato nafamostat, mesilato gabexato o ulinastatina). Su mecanismo de acción se ejerce a través de la inhibición de enzimas pancreáticas como la tripsina, fosfolipasa A2, elastasa; otras que participan en la coagulación sistémica como la plasmina, trombina, factor Xa, y también interfiere en la producción de citoquinas, complemento y calicreína (33). El beneficio teórico es la disminución de la respuesta inflamatoria que lleva a la falla orgánica, la coagulación intravascular diseminada, necrosis de la glándula y por ende disminución de la mortalidad. La vía de administración se ha descrito intravenosa, intraduodenal e intraductal pero debido a la vida media corta del medicamento y al compromiso de la microcirculación se ha optado recientemente por la infusión intraarterial para lograr concentraciones adecuadas en el tejido pancreático.

En un estudio multicéntrico retrospectivo japonés del año 2017 realizado por *Masayasu et al.* se recolectaron pacientes sometidos a infusión arterial continua de IP y se compararon con pacientes que no recibieron la terapia. Se analizó la mortalidad como desenlace primario e infección pancreática y necesidad de intervención quirúrgica como desenlaces secundarios. Los odds ratio (OR) del análisis univariado de la mortalidad en el grupo IP fue 2,03 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,41–2,92), infección de 2,37 (IC 95 %: 1,65–3,41) y la necesidad de intervención quirúrgica 1,83 (IC 95 %: 1,33–2,51), lo que sugería que por el contrario había un aumento de la morbilidad asociada al uso de IP. En el análisis multivariado se encontró para los desenlaces de mortalidad, infección y necesidad de intervención quirúrgica un OR de 0,79 (IC 95 %: 0,47–1,32;  $p=0,36$ ), 0,97 (IC 95 %: 0,61–1,54;  $p=0,89$ ) y 0,76 (IC 95 %: 0,5–1,15;  $p=0,19$ ) respectivamente, lo que habla de un efecto nulo con la intervención y que realmente el uso de IP no incrementa la mortalidad. Al realizar análisis por subgrupos se observaron hallazgos alentadores; el subgrupo de pacientes con necrosis pancreática mayor del 50 % tenía menor necesidad de intervención quirúrgica y el subgrupo

de pacientes que iniciaban la medicación antes de 48 horas tenía una tendencia a presentar menor mortalidad, infección y necesidad de intervención quirúrgica (no estadísticamente significativo) (33).

Otra revisión sistemática y metaanálisis del 2015 observó una tendencia a disminuir la mortalidad y el número de intervenciones quirúrgicas, pero los estudios fueron retrospectivos de mala calidad metodológica (34).

Un estudio japonés más reciente (2018) reclutó pacientes de la base de datos nacional, 339 en manejo con IP y 363 pacientes controles. Se observó una mortalidad de 49 y 66 pacientes en cada grupo respectivamente, lo que significó un OR de 0,59 (IC 95 %: 0,36–0,97;  $p=0,039$ ) o una disminución del 41 % en la mortalidad. Si se analiza el número necesario a tratar (NNT) se observa que se necesita tratar un total 26 pacientes con IP para prevenir una muerte (35). Aún faltan estudios de mejor calidad metodológica para aproximar una recomendación fuerte con respecto al uso de IP.

## Manejo de las complicaciones locales

### Colección peripancreática aguda

La colección peripancreática aguda se define como una colección sin una pared discernible o bien definida (11) (como usualmente ocurre con los pseudoquistes), de contenido homogéneo, confinada a los planos anatómicos fasciales (saco menor, espacio pararenal, mesocolon transversal, raíz del mesenterio, ligamentos gastrohepático, gastroesplénico y gastrocólico), que puede ser única o múltiple; la mayoría permanecen estériles y resolverán espontáneamente sin ningún tipo de intervención las primeras 6 semanas. Tiene una incidencia del 6-20 % en la pancreatitis aguda, 30-50 % se forman en las primeras 48 horas y se cree que es originada por el edema local secundario a la inflamación pancreática (36,37). Otras teorías sugieren el compromiso ductal en aquellos casos donde se documenta persistencia de la colección en el tiempo, hasta la formación de un pseudoquiste con un alto contenido enzimático. No todo el tiempo este tipo de colecciones permanece estéril y en caso de sospecha de infección debe realizarse cultivo mediante drenaje guiado por imagen. La persistencia de la colección más de 12 semanas hace la remisión espontánea poco probable. **Figura 1.**

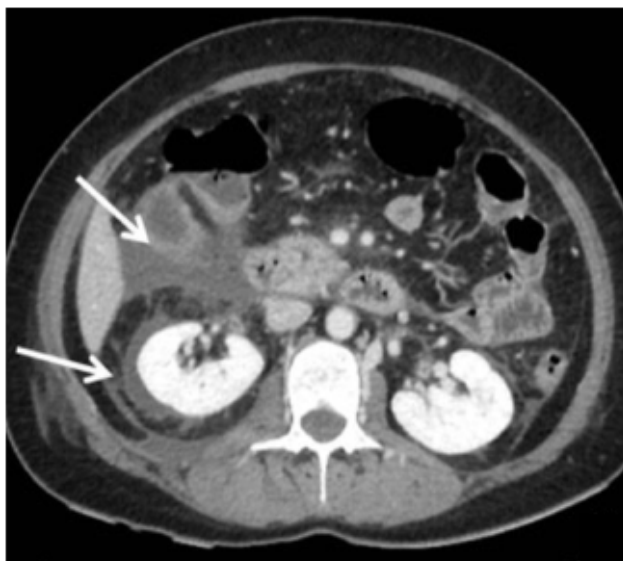


Figura 1. Colección peripancreática aguda (38).

### Pseudoquiste pancreático

En la última revisión de Atlanta se definió el pseudoquiste como colección completamente líquida encapsulada con una pared fibrosa o de tejido de granulación, bien circunscrita, de más de 4 semanas, no epitelializada (11).

El 50 % de los pseudoquistes pancreáticos permanecen asintomáticos y resuelven de forma espontánea (37), el manejo está indicado solo en casos donde se torna sintomático (dolor, obstrucción) o que haya evidencia de infección o sangrado (menos común).

La primera línea de manejo es la endoscópica generalmente por cistogastrostomía, o de acuerdo con la consistencia otros tipos de drenaje con o sin stent; existen otras alternativas como el drenaje percutáneo y la vía quirúrgica (cistogastrostomía gástrica o duodenal) (39). Figura 2.

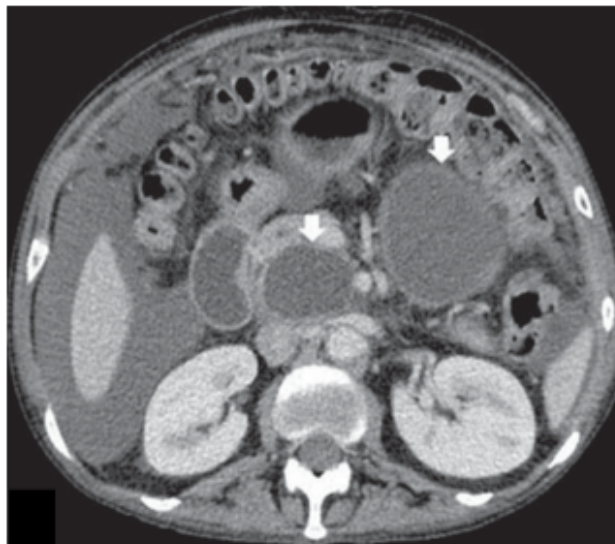


Figura 2. Pseudoquiste pancreático (40).

### Colección necrótica aguda

La colección necrótica aguda ocurre dentro de las primeras 4 semanas y contiene una cantidad variable de líquido y tejido necrótico, la necrosis puede involucrar tanto el parénquima como el tejido peripancreático (11). A diferencia de la colección peripancreática aguda, la colección necrótica se forma del tejido pancreático o peripancreático necrosado y puede acompañarse también de disrupción ductal. Durante la primera semana puede ser difícil su diferenciación con la colección peripancreática aguda pero luego se hace más notoria su diferenciación en la tomografía. En los casos de necrosis pancreática el 60 % se podrá manejar de forma médica sin necesidad de otras intervenciones. Figura 3.

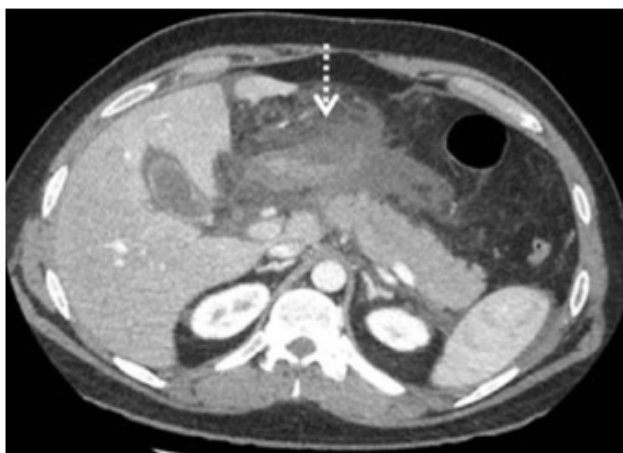


Figura 3. Colección necrótica aguda (38).

## Necrosis encapsulada

Se trata de tejido necrótico contenido en una cápsula de tejido reactivo que realza. El tejido necrótico maduro tiene una pared inflamatoria bien definida. Usualmente ocurre luego de 4 semanas, puede ser única o múltiple, presentarse en lugares más distantes y permanecer estéril o infectarse. Cuando la necrosis es estéril, la mortalidad es baja (5 %) y no se requieren intervenciones adicionales (24); su manejo estará indicado solo en casos donde se documenta dolor refractario, obstrucción del tracto de salida gástrico y fracaso en la mejoría clínica luego de 4 semanas (41). Figura 4.

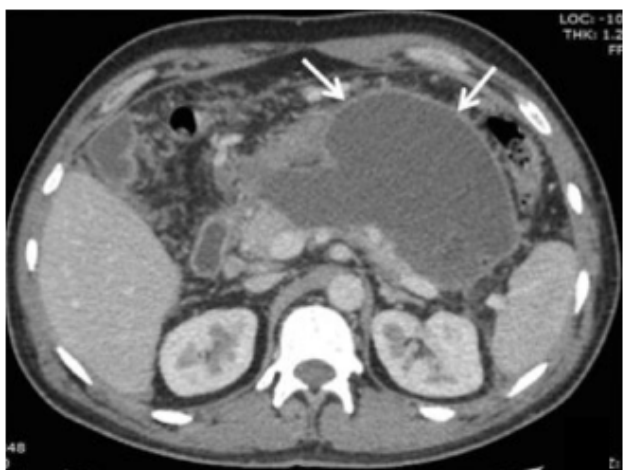


Figura 4. Necrosis encapsulada (38).

## Necrosis infectada

La necrosis infectada es la segunda causa de mortalidad luego de la falla orgánica temprana, mortalidad atribuida a la sepsis y falla orgánica tardía; y es la primera causa de mortalidad (70 %) en pacientes que logran superar la fase temprana de la enfermedad (12).

En términos generales, el médico puede sospechar infección de la necrosis cuando el curso clínico del paciente así lo sugiera o en los estudios imagenológicos se observe gas dentro de la colección. En caso de dudas o si se requiere confirmación, el drenaje o aspiración guiado por imagen es de gran utilidad. Figura 5.



Figura 5. Necrosis encapsulada infectada (38).

## Tratamiento de la necrosis infectada

El manejo de la necrosis infectada ha evolucionado a través de los años desde procedimientos muy invasivos a otros con mínima invasión en los que se pretende disminuir el trauma tisular y aminorar las complicaciones asociadas a estos procedimientos, entre ellas la falla orgánica múltiple, producto de la respuesta inflamatoria asociada (42). Las posibles opciones de manejo serían vía endoscópica, percutánea, retroperitoneal, laparoscópica y laparotomía.

Desde hace algunos años se viene proponiendo el manejo escalonado (*Step-up*) de la necrosis infectada ya que antes la necrosectomía quirúrgica era la opción de manejo con el

objetivo de remover todo el tejido pancreático infectado, con alta tasa de complicaciones (34-95 %) y mortalidad asociada (11-39 %). El objetivo del manejo escalonado inicialmente no es remover todo el tejido necrótico infectado sino controlar el foco infeccioso, de esa manera el primer paso sería el drenaje percutáneo o el drenaje transgástrico con lo que se puede posponer o en algunas ocasiones obviar el manejo quirúrgico.

Si con el drenaje no se logra ningún tipo de mejoría el siguiente paso en la estrategia sería la necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva (*video assisted retroperitoneal débridement* [VARD]) bajo la premisa de que al disminuir el trauma quirúrgico (respuesta inflamatoria y daño tisular) se puede disminuir morbilidad. Para este tipo de procedimiento se requiere que el drenaje percutáneo inicial se haga por vía retroperitoneal izquierda.

En el estudio PANTER (42) en 2010, prospectivo de asignación aleatoria, se compararon las dos estrategias de manejo (*step-up* vs. manejo quirúrgico inicial); en el grupo de manejo escalonado, el 35 % resolvió solo con el drenaje percutáneo o transgástrico y no se requirió necrosectomía (lo que justificaría el manejo inicial con estrategias menos invasivas). Al comparar los procedimientos, la tasa de complicaciones mayores y muerte fue del 69 % en el grupo de necrosectomía abierta inicial vs. 40 % en el grupo de manejo escalonado, aunque solo fue estadísticamente significativa la falla orgánica múltiple de novo y complicaciones sistémicas ( $p=0,001$ ). La mortalidad fue similar en ambos grupos, pero la tasa de hernias incisionales (24 % vs. 7 %), diabetes de novo (38 % vs. 16 %) y uso de enzimas pancreáticas (33 % vs. 7 %) fueron todas mayores en el grupo de necrosectomía primaria. Los costos fueron superiores en el grupo de la necrosectomía primaria, 40 % de estos pacientes requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) vs. 16 % del grupo de manejo escalonado. Estos resultados justificarían la estrategia de tratamiento escalonado como la inicial de manejo. La incertidumbre de los procedimientos mínimamente invasivos es el temor a las necrosectomías incompletas.

Con respecto al manejo quirúrgico abierto se prefiere tardío (después de 4 semanas) posterior a la demarcación del tejido necrótico del tejido circundante, para que durante la resección se pueda preservar mejor el órgano; antes de este periodo la condición de los tejidos por el compromiso inflamatorio representa gran dificultad por su consistencia “como cemento” (24). Este precepto permitió la reducción de

la mortalidad de forma significativa, ya que el objetivo en el manejo quirúrgico es la resección de todo el tejido necrótico que preserve la mayor parte de la glándula (43). Cuando se realiza necrosectomía abierta durante las primeras dos semanas, la mortalidad puede ser mayor al 75 % (10).

Los procedimientos quirúrgicos abiertos convencionales incluyen:

- Necrosectomía más empaquetamiento, abdomen abierto y relaparotomía planeada.
- Necrosectomía con relaparotomía planeada.
- Necrosectomía con drenaje e irrigación en saco menor y retroperitoneo (incluye la terapia al vacío [VAC]).
- Drenaje laparoscópico transperitoneal o transgástrico.
- Drenaje con aproximación retroperitoneal.

El drenaje laparoscópico se puede hacer de forma similar al transperitoneal o transgástrico.

El manejo endoscópico de las colecciones necróticas pancreáticas descrito por primera vez en 1996 ha crecido en aceptación, puesto que la necrosis puede ser asequible a través del estómago o el duodeno (25). El ingreso inicial bajo guía ecográfica (ultrasonografía endoscópica) se acepta como medida para una punción más segura, y se posiciona para el drenaje transmural stents plásticos o metálicos autoexpandibles.

Algunos tópicos no han sido del todo resueltos en la literatura como la resección directa vs. irrigación con aspiración; realizar la necrosectomía al momento de la inserción del stent o en una endoscopia posterior, sesiones siguientes por horario o a demanda etc.

Se puede realizar también un manejo escalonado vía endoscópica (*step-up* endoscópico) con drenaje inicial transgástrico y necrosectomía posterior de ser necesario.

En el 2018 se realizó un estudio multicéntrico que buscaba comparar el *step-up* endoscópico vs. el quirúrgico; como conclusiones generales no hubo superioridad de uno sobre el otro en cuanto a complicaciones mayores o mortalidad, pero la tasa de fístula pancreática y estancia hospitalaria fue menor en los pacientes con manejo endoscópico (44). Estos hallazgos fueron reproducidos posteriormente en otros estudios, lo que puede promover una inclinación hacia el manejo endoscópico a futuro.

# Actualización en CIRUGÍA GENERAL



Actualmente la recomendación son los procedimientos menos invasivos inicialmente y reservar la cirugía como alternativa a la falla de estos manejos (2), sin embargo, la selección de la mejor técnica para la realización de necrosectomía será determinada por la características individuales fisiológicas y el patrón de la enfermedad de cada paciente, experiencia y experticia del equipo multidisciplinario y de los recursos disponibles.

## Otras complicaciones

Trombosis de vasos esplénicos, infarto esplénico, várices gástricas, ruptura esplénica, fístula pancreática, perforación intestinal, fístula intestinal, insuficiencia exocrina, insuficiencia endocrina, disfunción del tracto de salida, sangrado retro o intraperitoneal, necrosis colónica, síndrome compartimental abdominal, encefalopatía pancreática, retinopatía de Purtscher.

## Conclusiones

La pancreatitis aguda sigue siendo una entidad de presentación común, la mayoría de las veces tendrá un curso benigno que resolverá la primer semana, pero los casos severos a menudo requieren el concurso de múltiples especialidades para su manejo multidisciplinario con distintas medidas terapéuticas, algunas ampliamente aceptadas y otras aún controvertidas. Los avances a futuro se centrarán probablemente en la búsqueda de intervenciones que eviten la necrosis y disminuyan la tormenta inflamatoria de forma temprana que es finalmente lo que lleva a la falla orgánica y sepsis por sobreinfección.

## Bibliografía

1. Vege SS. Acute Pancreatitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set [Internet]. Eleventh E. Elsevier Inc.; 2021. p. 893–916. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-4692-7.00058-2>.
2. Li F, Cai S, Cao F, Chen R, Fu D, Ge C, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021). *J Pancreatol.* 2021;4(2):67–75.
3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(8):479–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2>.
4. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* [Internet]. 2017;17(2):155–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>.
5. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1272–81.
6. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25(8):689–94.
7. Kota S, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi K. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):799.
8. TENNER SCOTT MSW. Pancreatitis aguda. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease [Internet]. Tenth Edit. Elsevier España; 2018. p. 969–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-211-0/00058-9>.
9. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1400–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.
10. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J.* 2017;110(11):727–32.

11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
12. Janisch NH, Gardner TB. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):1–8.
13. Sinonquel P, Laleman W, Wilmer A. Advances in acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):193–200.
14. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, et al. Blood Urea Nitrogen in the Early Assessment of Acute Pancreatitis. *Arch Intern Med*. 2011;171(7):669–76.
15. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(4):367–72.
16. Steinberg W, Tenner S. Medical Progress: Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 1994;330(17):1198–210.
17. Gomes CA, Di Saverio S, Sartelli M, Segallini E, Cilloni N, Pezzilli R, et al. Severe acute pancreatitis: Eight fundamental steps revised according to the “PANCREAS” acronym. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(8):555–9.
18. Bouwense SAW, Gooszen HG, van Santvoort HC, Besselink MGH. Acute Pancreatitis. In: Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set [Internet]. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2019. p. 1076–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323402323000911>.
19. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):710–7.
20. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096–101.
21. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatolgy* [Internet]. 2013;13(3):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.003>.
22. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):261–70.
23. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(7):1188–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.497>.
24. Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin* [Internet]. 2016;32(2):279–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.12.006>.
25. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(1):67-75.e1. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
26. Bang UC, Semb S, Nøjgaard C, Bendtsen F. Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(19):2968–76.
27. Akbarshahi H, Rosendahl AH, Westergren-Thorsson G, Andersson R. Acute lung injury in acute pancreatitis - Awaiting the big leap. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(9):1199–210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.003>.
28. Chen KL, Lv ZY, Yang HW, Liu Y, Long FW, Zhou B, et al. Effects of tocilizumab on experimental severe acute pancreatitis and associated acute lung injury. *Crit Care Med*. 2016;44(8):e664–77.



29. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, Van Santvoort HC, Van Brunshot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10000):1261–8.
30. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM, Pitt HA, Behrns KE, Stain SC. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg*. 2004;239(6):741–51.
31. Hughes DL, Morris-Stiff G. Determining the optimal time interval for cholecystectomy in moderate to severe gallstone pancreatitis: A systematic review of published evidence. *Int J Surg [Internet]*. 2020;84(August 2020):171–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.11.016>.
32. Campion EW. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;317:1972–81.
33. Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E, Yamagishi Y, et al. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Pancreas*. 2017;46(4):510–7.
34. Horibe M, Egi M, Sasaki M, Sanui M. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors for treatment of severe acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2015;44(7):1017–23.
35. Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Impact of continuous regional arterial infusion in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: analysis of a national administrative database. *J Gastroenterol [Internet]*. 2018;53(9):1098–106. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1452-4>.
36. Shah A, Denicola R, Edirisuriya C, Siddiqui AA. Management of Inflammatory Fluid Collections and Walled-Off Pancreatic Necrosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(4):576–86.
37. Türkvatan A, Erden A, Seçil M, Türkoğlu MA. Fluid collections associated with acute pancreatitis: A pictorial essay. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65(3):260–6.
38. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Arora A. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterol Rep*. 2015;4(May 2015):gov036.
39. Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic Pseudocysts: Advances in Endoscopic Management. *Gastroenterol Clin North Am [Internet]*. 2016;45(1):9–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.003>.
40. Cunha EF de C, Rocha M de S, Pereira FP, Blasbalg R, Baroni RH. Necrose pancreática delimitada e outros conceitos atuais na avaliação radiológica da pancreatite aguda. *Radiol Bras*. 2014;47(3):165–75.
41. Law R, Baron TH. Endoscopic Treatment of Pancreatic Disease [Internet]. Eleventh E. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set. Elsevier Inc.; 2021. 965-972.e3 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-60962-3.00061-8>.
42. Bhatti UF, Alam HB. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–502.
43. Schneider L, Büchler MW, Werner J. Acute Pancreatitis with an Emphasis on Infection. *Infect Dis Clin North Am [Internet]*. 2010;24(4):921–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.011>.
44. van Brunshot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10115):51–8.