



Pancreatitis Aguda

En Vísperas del Siglo XXI

NIETO J. A., MD, SCC.

Palabras clave: Pancreatitis, Colocalización, Catepsina B, Translocación bacteriana, SDRA, APACHE II, Colangiopancreatografía, Papilotomía, Laparostomía, Falla multiorgánica.

Se presenta una revisión de la pancreatitis aguda con énfasis en la forma necrotizante; se analiza su fisiopatología a nivel celular y químico, su agrupación de acuerdo con la "Clasificación de Atlanta", cuadro clínico, forma de evolución y complicaciones derivadas, diagnóstico y estratificación de su severidad según los índices de Ranson y APACHE II; la utilidad de diferentes marcadores plasmáticos, de la tomografía axial computarizada y de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada la papilotomía y las demás medidas recomendadas en su tratamiento, incluyendo la antibioticoterapia y la cirugía.

INTRODUCCION

La pancreatitis aguda es una entidad que puede variar de lo trivial a lo fatal; muchos aspectos de la entidad, son pobremente comprendidos y a menudo son objeto de controversia. No hay un pleno conocimiento con relación a sus factores etiológicos ni sobre el mecanismo mediante el cual se inicia el proceso fisiopatológico que caracteriza la entidad. Es una emergencia abdominal grave que tiene una mortalidad que oscila entre 9 y 23%, y cuyo diagnóstico y tratamiento requiere de una comprensión de sus mecanismos patogénicos para racionalizar el uso de los elementos terapéuticos que hoy se encuentran a nuestro alcance. De igual importancia es la identificación temprana de sus complicaciones ya que ello orienta hacia un tratamiento óptimo que tiende a disminuir la morbilidad y mortalidad.

La primera referencia a la enfermedad inflamatoria del páncreas aparece en 1579 cuando Jacques Aubert describe la

primera pancreatitis de origen alcohólico, su evolución clínica y los hallazgos encontrados a la necropsia; en 1672, Tulpius describe un caso de absceso difuso del páncreas; en 1668 Barbette incluye a la pancreatitis y al absceso pancreático dentro de las causas del vómito. En 1779, Baillie informó las características macroscópicas de la pancreatitis crónica y aunque la primera observación descrita de un caso de pancreatitis con necrosis grasa fue realizada por Balzer en 1879, poca atención se le prestó a la pancreatitis como entidad hasta 1889 cuando Fitz publicó su clásico escrito en el que describió el síndrome clínico-patológico (1).

La pancreatitis aguda es un proceso de autodigestión enzimática que produce inflamación y necrosis del páncreas y de los tejidos y órganos que lo rodean; sus efectos comprometen órganos distantes, pudiendo ocasionar falla multiorgánica.

PATOGENIA

A pesar de que aún desconocemos los mecanismos patogénicos íntimos de la pancreatitis, diversos estudios experimentales han sugerido que en las etapas iniciales pueden ocurrir eventos dentro de la célula acinar misma. Los revisaremos brevemente dado que pueden tener significación terapéutica en el futuro.

A. Fenómenos a nivel celular

La pancreatitis es un proceso de activación y digestión enzimática de las propias hidrolasas que en situación de normalidad no ocurre porque las enzimas se sintetizan como proenzimas (necesitan ser activadas), se almacenan en los gránulos de zimógeno que tienen membranas que las separan de las proteínas del citoplasma que las rodea y, finalmente, se secretan junto a antiproteasas que limitan la autoactivación espontánea de las enzimas proteolíticas.

Doctor: Julio Alberto Nieto Silva, Prof Tit. de Cirugía de la Univ. Militar, Director Científ. de la "Clínica Nueva". Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia.

Esta situación se altera en diversas circunstancias asociadas a la pancreatitis, y las siguientes alteraciones a nivel celular se han descrito especialmente basadas en modelos experimentales:

1. Se interrumpe la exocitosis, o sea, la salida de las proenzimas a los conductos secretores.
2. Se altera el tráfico intracelular de las enzimas que normalmente se desplazan desde la base, donde son sintetizadas en el retículo endoplásmico, al aparato de Golgi donde se separan las enzimas secretoras que van a los gránulos de zimógeno y las enzimas lisosómicas que se acumulan en los lisosomas. Algunas observaciones experimentales han demostrado que en las fases iniciales estos organelos intracelulares *coalescen* en vacuolas intracitoplasmáticas en un proceso llamado *colocalización*. Este fenómeno es importante ya que en estas vacuolas algunas enzimas lisosómicas como la catepsina B pueden activar el tripsinógeno, lo que se traduciría en activación intracelular de proteasas (2).
3. Otra observación ha señalado que bajo condiciones de máxima estimulación de las células acinares por la hormona colecistoquinina (CCK) podría haber autoactivación intracelular de las proenzimas (3). La interpretación clínica de este último hallazgo debe ser tomada con cautela ya que no se ha demostrado que exista aumento desmedido de la liberación de CCK en condiciones que preceden la crisis de pancreatitis aguda como son los excesos en comidas proteicas o grasas.
4. Finalmente, otros estudiosos plantean que la salida de enzimas por la membrana basolateral que es mínima en condiciones fisiológicas, se aumenta y que se presenta un verdadero escape de enzimas a través de la membrana de la célula acinar al intersticio (4, 5).

B. Fenómenos químicos

La activación de la tripsina lleva a su vez a una cascada de activación de otras proteasas como son el quimotripsinógeno y la proelastasa cuyos productos de hidrólisis, la quimiotripsina y la elastasa, pueden causar daño vascular directo y desencadenan la activación de otros péptidos con acción vasoactiva como son la histamina, las kalicreínas, el plasminógeno y otras sustancias como las quininas y las prostaglandinas.

Además, hay alteración del fibrinógeno con tendencia a la coagulación intravascular diseminada; asimismo, la liberación de lipasas y fosfolipasas a la circulación o al intersticio glandular pueden a su vez actuar sobre los triglicéridos circulantes, lo que lleva a la formación de ácidos grasos libres que son tóxicos para las membranas celulares pancreáticas, del tejido peripancreático y de otros órganos distantes, como

son el capilar alveolar pulmonar, el cerebro, el miocardio, las glándulas adrenales, etc. (6).

C. Isquemia

Hay numerosas evidencias que señalan el compromiso de la microcirculación pancreática en la pancreatitis aguda con tendencia a trombosis, estasia, aumento de la permeabilidad vascular con generación de derivados libres del oxígeno los cuales se acumulan y son tóxicos celulares (7, 8).

No se sabe si los mecanismos celulares de la pancreatitis que se han enunciado actúan todos en cada caso de pancreatitis o si representan fenómenos alternativos y variables dependiendo de la condición primaria que desencadena el episodio de pancreatitis.

La mayoría de los casos de pancreatitis aguda se asocian a patología biliar o ingesta excesiva de alcohol, con porcentajes que varían según las características y hábitos de vida de cada país (9). En el caso de la pancreatitis biliar puede oscilar entre 8 y 75%; en nuestro medio puede variar entre 8% en la serie de García (10), y 52.4% en las series publicadas por Reyes (11) y Nieto (12) en el Hospital Militar Central de Bogotá.

En el caso de las pancreatitis asociadas a litiasis biliar ampliamente demostradas luego de los estudios de Acosta y Ledesma (13), se presentan tres teorías al respecto:

La primera o del "Canal común". Propuesta por Opie en 1901, sugería que detrás del cálculo se originaba un canal común biliopancreático que permitiría el reflujo de bilis dentro del canal pancreático. Sin embargo, varios factores sugieren que esta teoría puede no ser correcta; la más consistente se basa en el hecho de que la presión de excreción pancreática excede la presión de la excreción biliar; por otra parte, Robinson y Dumphy (14), demostraron que la bilis perfundida dentro del canal pancreático a presiones fisiológicas no desencadena pancreatitis aguda.

La segunda o del "Reflujo duodenal". Propone que el paso de un cálculo a través del esfínter de Oddi puede lesionar la musculatura esfinteriana determinando cierto grado de incompetencia que permitiría el reflujo de enzimas digestivas activadas dentro del canal pancreático (15). El interrogante que se plantea a esta teoría es porqué en todos los casos en que se realiza una esfinteroplastia o una papilotomía endoscópica no se desencadena un episodio de pancreatitis aguda.

La tercera o de la "Obstrucción del canal pancreático". Quienes la defienden (16, 17) sostienen que el cálculo que obstruye, o el edema ocasionado por su migración al través del esfínter, causan obstrucción de los canales pancreáticos. Al continuar la secreción dentro del canal obstruido de acuerdo con esta teoría, se establecería una hipertensión den-

tro del sistema ductal, que podría iniciar el episodio de pancreatitis.

Esta teoría es muy atractiva pues concilia por el momento, al menos en el aspecto de la pancreatitis de origen biliar, los fenómenos mecánicos que se derivan de la presencia del cálculo biliar en el sistema ductal con las alteraciones que se presentan a nivel celular, donde interrumpe la exocitosis y se altera el tráfico intracelular de las enzimas que normalmente se desplazan desde la base de la célula, permitiendo que las enzimas secretoras que van a los gránulos de zimógeno, y las enzimas lisosómicas que se acumulan en los lisosomas, hagan coalescencia en vacuolas intracitoplasmáticas en el proceso llamado *colocalización*.

De otra parte, Steer (18) demostró trabajando en el laboratorio con la zarigüeya (*opossum*) que la ligadura de los canales biliopancreáticos a nivel del duodeno de manera tal que permitiera el reflujo de bilis al canal pancreático (reproduciendo el canal común), ocasionaba la aparición de pancreatitis aguda; igual resultado obtuvo cuando ligó por separado tanto el canal pancreático como el canal biliar provocando una obstrucción de los dos sistemas, y cuando ligó únicamente el canal pancreático. No obtuvo pancreatitis cuando se ligó únicamente el canal biliar. Mediante este experimento concluye que el reflujo biliar no es necesario para desencadenar el episodio de pancreatitis y que la obstrucción del canal pancreático determinaba la aparición de pancreatitis aguda al generar una hipertensión intracanalicular retrógrada al sitio de obstrucción.

En la Nomenclatura 1 se resumen las condiciones patológicas que más a menudo se asocian a la producción de pancreatitis (19).

Nomenclatura 1. Procesos patológicos que se asocian a la pancreatitis.

- a. *Obstrucción del conducto pancreático.* Litiasis biliar de los conductos pancreáticos o de la ampolla de Vater, cuerpos extraños, parásitos, páncreas *divisum*, coledocolitiasis, divertículos duodenales periampulares, estenosis o espasmo del esfínter de Oddi.
- b. *Toxinas.* Etanol alcohol metílico, veneno del escorpión, insecticidas orgánicos fosforados. *Drogas.* Azatioprina, 6 mercapto-purina, ácido valproico, estrógenos, tetraciclina, metronidazol, nitrofurantoina, pentamidina, furosemida, sulfas, metildopa, antagonistas H₂ de la histamina, didanosina, eritromicina, salicilatos, etc.
- c. *Traumas.* Quirúrgicos, accidentales, colangiopancreatografía endoscópica.
- d. *Alteraciones metabólicas.* Hiperlipidemia, hipercalcemia (posiblemente).

- e. *Infecciones.* Por parásitos (áscaris), virus (paperas, rubéola, hepatitis, adenovirus, coxsackie, etc.), bacterias (micoplasma, *campilobater yeyuni*, micoplasma tuberculosis, *M. avium intracellulare*, *legionella*, etc).
- f. *Isquemia:* hipoperfusión (*shok* hipovolémico) embolias arterioscleróticas, vasculitis.

Modificado de Steinberg y Tenner (19).

CLASIFICACION

Muchos encuentros para clasificar la entidad se han realizado, Marsella 1965, Cambridge 1983, Marsella 1984, hasta llegar al de Atlanta en 1992 (20) que puede resumirse así:

- a. Pancreatitis aguda severa, asociada con falla multi-orgánica y/o complicaciones tales como necrosis, absceso o pseudoquiste.
- b. Pancreatitis aguda leve asociada con mínimo compromiso sistémico y sin las complicaciones descritas para la pancreatitis severa.
- c. Pancreatitis con colecciones líquidas; se presentan temprano durante el episodio de pancreatitis aguda, se localizan dentro o fuera del páncreas y carecen de pared fibrosa.
- d. Pseudoquiste agudo, colección de líquido pancreático rodeada por una pared sin epitelio.
- e. Absceso pancreático, colección purulenta, generalmente localizada en la vecindad del páncreas; contiene por lo general una mínima cantidad de tejido necrótico.

CUADRO CLINICO Y COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS

En la mayoría de los pacientes la pancreatitis se presenta con dolor abdominal y elevación de los niveles plasmáticos de amilasa y lipasa. En el menor número de los casos el cuadro es silencioso y sólo se hace el diagnóstico en presencia de alteraciones de las enzimas plasmáticas luego de un episodio de *shock* o sepsis. Es importante para el tratamiento adecuado, la detección y diagnóstico precoz de las complicaciones de la pancreatitis, que pueden ser locales o sistémicas.

Las complicaciones tempranas se desarrollan dentro de las primeras horas o dentro de la primera semana de la enfermedad. Estas complicaciones incluyen *shock*, el cual se asocia con el secuestro masivo de fluidos cuando no se establece una agresiva resucitación con soluciones cristaloides; el paciente puede desarrollar una acidosis metabólica severa, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia renal (21). Las complicaciones pulmonares son la principal causa de muerte dentro de los primeros 7 días del curso de la enfermedad; hay alteraciones en la capacidad de difusión, disminución de la elasticidad.

dad pulmonar, aumento en las resistencias ventilatorias y disminución de la capacidad vital (22).

En la siguiente semana las complicaciones que se desarrollan en el curso de la pancreatitis son casi todas secundarias a infección pancreática que puede clasificarse como: 1) Necrosis pancreática infectada, que hace referencia a una infección focal o difusa del parénquima pancreático no viable. 2) Absceso pancreático, definido como una colección purulenta localizada en la celda pancreática. Por lo general, este material contiene muy poca necrosis pancreática. La infección secundaria del páncreas habitualmente por gérmenes Gram negativos, y con mayor frecuencia *E. Coli* procedente del intestino por translocación bacteriana (23), con motivo del episodio de pancreatitis, es la responsable del 80% de las muertes tardías en pacientes con pancreatitis aguda. La infección de la necrosis pancreática se presenta entre el 8 y el 12% de la pancreatitis aguda, y en el 30 al 40% de los pacientes con pancreatitis necrotizante (24).

ESTRATIFICACION DE LA SEVERIDAD DE LA PANCREATITIS

Desde 1974 Ranson (25) describió sus 11 criterios que todavía se siguen aplicando y tomando como punto de referencia para evaluar la severidad de la pancreatitis (Nomenclatura 2). Tiene el inconveniente de necesitar 48 horas para completar los 11 parámetros y es preferible en muchos casos tomar medidas que permitan mayor efectividad terapéutica en las primeras 24 horas. Con mayor frecuencia se aplica en los centros hospitalarios el APACHE II (*Acute Physiology Health Evaluation*) (26).

Nomenclatura 2. Criterios de severidad de la pancreatitis.

Al ingreso

Edad >55 años
Leucocitosis > 16.000/mm³
Glicemia > 200 mg/dL
Deshidrogenasa láctica > 350 U/L
Transaminasa glutámico-oxalacética > 250 U/dL

Después de 48 h.

Caída del hematocrito > 10 puntos
Aumento del nitrógeno ureico > 5 mg/dL
Calcemia < 8 mg/dL
PaO₂ < 60 mmHg
Pérdida de bases > 4 mmol/L
Déficit de volumen > 6 L

25.Ranson JHC, Pasternak BS: Statistical methods for quantifying the severity of clinical pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79-91.

De acuerdo con la "Clasificación de Atlanta" (20) se considera una pancreatitis como severa cuando tiene 3 o más criterios de Ranson u 8 o más criterios del APACHE II. Se considera que existe falla multiorgánica cuando aparecen las siguientes alteraciones:

- | | |
|------------------------|---|
| a. Shock | Presión sistólica < de 90 mmHg |
| b. Falla respiratoria | PaO ₂ ≤ 60 mmHg |
| c. Insuficiencia renal | Creatinina > 2 mg/dL previa rehidratación |
| d. Sangrado digestivo | Más de 500 mL en 24 h. |

Tabla 1. Marcadores plasmáticos más estudiados. Evaluación prospectiva (28).

	Marcador severidad	Marcador necrosis	Comparac. clínica	Predictor severidad	Evaluación TAC	Disponibilidad
Amilasa	0	0	+	+	0	+
Lipasa	0	0	+	+	0	(+)
Fosfolipasa A2	+	0	0	+	0	0
Tripsina	0	0	0	+	0	(+)
Elastasa leucocitos	+	++	0	0	+	(+)
Alfa 2 macroglobulina	+	+	0	+	+	(+)
Alfa 1 antitripsina	+	+	0	+	+	(+)
Proteína C reactiva	++	++	+	+	+	+
Interleukina 6	+	+	0	+	0	0
Fracciones C3-C4	+	+	0	+	+	0
Methemalbúmina	+	0	0	+	0	+
TAP (1)	+	+	+	+	+	0

(1) Péptido de la activación del tripsinógeno (TAP = *Tripsinogen activated peptide*)

Comparación clínica: Resultado de su comparación con la evolución clínica.

Comparación predictiva: Resultado de su comparación con otros sistemas de predicción de la severidad (Ranson, Imrie, APACHE II).

Comparación con TAC: Evaluación del marcador plasmático con el TAC dinámico.

Facilidad de la determinación: + = fácil, (+) = especializada, 0 = altamente especializada, casi experimental.

Modificado de Mac mahom MJ: Plasma Markers of pancreatic necrosis. In: Bradley

EL III, editor *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Press; 1994. P. 47-55

DIAGNOSTICO DE LA PANCREATITIS

Hay dos reglas de oro para el tratamiento de la pancreatitis aguda, pensar en ella, para establecer el diagnóstico y, habiéndolo realizado, definir el factor desencadenante del episodio (27). La primera es de importancia inmediata en el momento del ingreso del paciente; una vez establecido el diagnóstico, las medidas de monitoreo y soporte del paciente pueden iniciarse; posteriormente deben realizarse los estudios tendientes a aclarar la etiología que inició el proceso de la enfermedad.

Una gran cantidad de posibles marcadores plasmáticos de la severidad de la pancreatitis han sido estudiados, pero sus procesos de evaluación no han sido lo suficientemente rigurosos para que permitan su aplicación de manera fácil y rutinaria en la práctica clínica; dentro de ellos los más estudiados se enumeran en la Tabla 1 (28).

Con la excepción del informe de Buchler (29) y col, hay muy poca evidencia de que alguno de los marcadores plasmáticos citados, pueda compararse con la proteína C reactiva como marcador de severidad de la pancreatitis, principalmente en aquellos centros hospitalarios que no cuentan con el recurso de la tomografía axial computarizada.

Un nuevo *test* que consiste en la medición del péptido de la activación del tripsinógeno (TAP = *trypsinogen activated peptide*) parece ser promisorio en este sentido. Este péptido que resulta habitualmente de la activación intraduodenal del tripsinógeno por la enteroquinasa, normalmente se pierde en el contenido intestinal. Sin embargo, cuando hay activación intrapancreática, como ocurre en la pancreatitis aguda, este péptido se puede determinar en la sangre, líquido ascítico u orina. La medición del TAP en la orina durante las primeras 48 h de admisión, revela que tomando valores de 10 mmol/L como límite, se observó una sensibilidad de 100% con especificidad de 88% en la detección de pancreatitis severas. Por otra parte, el valor predictivo negativo para pancreatitis moderadas fue de 100% (30).

Valor de la tomografía axial computarizada (TAC) en la evaluación de la pancreatitis

En pancreatitis que no tienen claros signos de severidad, la TAC no está indicada, lo cual disminuye el costo del estudio. Si existen dudas en las primeras horas de evolución, hay indicación de realizarla y la severidad de las alteraciones del páncreas y tejidos vecinos observados en la TAC, tienen valor pronóstico (31) comparable según muchos autores a los criterios clínicos de Ranson y cols (Nomenclatura 3).

En las pancreatitis severas con notables alteraciones en la TAC, es importante determinar la magnitud de la necrosis pancreática. Para ello se usa la tomografía dinámica con inyección rápida de medio de contraste intravenoso. Esta

técnica permite detectar áreas de necrosis e hipoperfusión que captan menos el medio de contraste o no lo captan (32).

Nomenclatura 3. Alteraciones pancreáticas en la tomografía axial computarizada (31).

Grado A	Páncreas normal
Grado B	Aumento del tamaño del páncreas, focal o difuso
Grado C	Infiltrado peripancreático
Grado D	Colección líquida peripancreática
Grado E	Dos o más colecciones extrapancreáticas y/o presencia de gas.

31. Balthazar EJ: CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37.

La extensión de la necrosis pancreática guarda proporción con la morbilidad y la mortalidad; necrosis menores del 30% de la superficie del páncreas no tienen mortalidad y presentan una morbilidad de 40%; necrosis extensas, mayores de 50%, se asocian a una alta mortalidad y morbilidad (33). En 1987 Gersof (34) describió la punción y aspiración con aguja fina de las necrosis, dirigida por tomografía, con el fin de establecer la presencia de infección en estas áreas mediante coloración de Gram y cultivo del aspirado lo que ha servido para demostrar infección muy precozmente e iniciar terapia antibiótica (35). No es una técnica que necesariamente deba usarse en todos los casos de pancreatitis aguda, pero ciertamente es de utilidad en casos que muestran síntomas y signos de compromiso sistémico.

Valor de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER) y la papilotomía endoscópica, en el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis

La pancreatitis biliar puede ser originada por cálculos que provocan una obstrucción transitoria de la ampolla de Vater, y generalmente se asocia a microlitiasis, con cálculos de menos de 3 mm de diámetro (36). Hay poca duda sobre el empleo de la (CPER) en la pancreatitis biliar cuando la colangitis complica la pancreatitis aguda; el problema se presenta en los pacientes sin colangitis que son la mayoría de los casos de pancreatitis biliar.

Cetta (37) en un estudio en donde el 12% de los pacientes presentaban pancreatitis de origen biliar, encontró cuatro variables que predecían la presencia de cálculos en el cólecodo: edad > de 55 años, bilirrubinas al ingreso > de 30 $\mu\text{mol/mL}$ (1.7 mg/dL), cólecodo dilatado (> 6 mm) a la ecografía, y sospecha ecográfica de cálculos en la vía biliar. La presencia de estos cuatro "predictores" mostró 94% de probabilidad de cálculos coledocianos, pero en la ausencia de todos los cuatro, la posibilidad de litiasis de la vía biliar era del orden de 18%. El ultrasonido abdominal puede mostrar el cálculo impactado en un conducto biliar dilatado; sin embargo, su sensibilidad para detectar los cálculos bi-

liars asociados a pancreatitis es solamente del 60 al 70% (38).

Antes de que la (CPEP) llegara a estar ampliamente disponible, los cirujanos éramos los responsables de tratar los pacientes con obstrucción biliar. Hace 10 años, la mayoría de los endoscopistas pensaban que la CPEP se encontraba contraindicada en la fase aguda de la pancreatitis. En 1988, Neoptolemos señaló que la CPEP temprana, con la descompresión y el retiro los cálculos biliares reducían la morbilidad pero no la mortalidad en los pacientes ancianos en quienes se predecía que una pancreatitis severa pudiese desarrollarse (39). La CPEP no parecía empeorar la pancreatitis subyacente, una preocupación que había limitado previamente el uso de este procedimiento.

En 1993, Fan (40) realizó en Hong Kong un estudio prospectivo que incluía la CPEP temprana (en un plazo de 24 horas después de la admisión) y la papilotomía, y las comparó con el tratamiento convencional en una serie de enfermos. En el grupo de pacientes que recibían el tratamiento endoscópico temprano, la morbilidad por sepsis biliar fue reducida notablemente, pero la mortalidad derivada de la pancreatitis no, y concluyeron que la descompresión endoscópica del ducto biliar beneficiaba a los pacientes seriamente enfermos con pancreatitis y colangitis. Desafortunadamente, estos datos fueron extrapolados sin análisis, y la CPEP y la papilotomía endoscópica se han realizado y continúan realizándose en gran cantidad de pacientes con pancreatitis aguda que no la requieren (41-52). No hay evidencia de que la CPEP y la papilotomía alteren el curso de la enfermedad en pacientes con pancreatitis biliar, pero sí mejoran las consecuencias derivadas de la sepsis biliar (39, 40).

Para indicar la papilotomía endoscópica en el curso de una pancreatitis biliar deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos (37):

1. La pancreatitis biliar es una complicación que tiene una incidencia variable en pacientes con litiasis biliar, que no es determinada por el azar, sino que obedece a una serie de factores predisponentes; entre ellos, el tamaño, el tipo y consistencia de los cálculos, así como características que se podrían considerar particulares del individuo, presencia de canal pancreático accesorio, tamaño del conducto cístico y su inserción baja en las vecindades de la papila.
2. En pacientes con pancreatitis de origen biliar se puede sospechar la presencia de litiasis del colédoco en presencia de bilirrubina sérica en el momento del ingreso.
3. La colangitis supurativa es una indicación formal para realizar CPEP y papilotomía endoscópica de urgencia, pero es raro encontrarla en pacientes jóvenes.

4. La esfinterotomía de rutina es innecesaria en pacientes con pancreatitis biliar sin obstrucción litiasica; no sólo es inútil sino peligrosa en el curso del tiempo.

Neoptolemos (53) define muy claramente las indicaciones de la colangiografía endoscópica retrógrada y de la papilotomía endoscópica en casos de pancreatitis aguda:

1. Colangiografía endoscópica para el diagnóstico de pancreatitis de origen biliar en casos severos con etiología incierta y duda de impactación de cálculo en el esfínter.
2. Papilotomía endoscópica
 - 2.1. Para el manejo de cálculos impactados en el colédoco en la pancreatitis severa
 - 2.2. Para la extracción de cálculos coledocianos en casos de pancreatitis aguda persistente.

Finalmente, Folsch (54) en un estudio multicéntrico aleatorio que reunió 238 pacientes con pancreatitis aguda sin signos de obstrucción biliar, de los cuales a 126 se les practicó colangiopancreatografías dentro de las siguientes 72 horas, la cual fue exitosa en el 96% de los casos, se encontraron cálculos en el colédoco en 56 de tales pacientes, que fueron extraídos de manera satisfactoria. En el grupo de 112 pacientes que se trató conservativamente, la colangiopancreatografía se realizó en 22 casos por aparición de colangitis, persistencia y aumento de la hiperbilirrubinemia o presencia de dolor abdominal. En 13 de ellos encontraron cálculos en el colédoco que se retiraron. En el grupo con CPEP temprana se presentaron 14 muertes, 10 atribuibles a la pancreatitis; en el grupo de tratamiento conservativo hubo 7 muertes, 4 atribuibles al proceso de pancreatitis aguda; estos datos no tienen significancia estadística.

El autor concluye que en el grupo de pacientes con pancreatitis biliar pero sin signos de obstrucción biliar, no hay evidencia que sugiera que la CPEP temprana tenga un efecto benéfico sobre el curso de la pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS

Aproximadamente el 75% de los pacientes con pancreatitis aguda evolucionan favorablemente a la rehidratación endovenosa, con uso de analgésicos y supresión de la vía oral. Esta última recomendación basada en el principio unánimemente aceptado del beneficio del reposo del páncreas. El curso de estas pancreatitis leves es habitualmente benigno, son más frecuentes en casos de alcohólicos con pancreatitis crónica recurrente, y en ellos no se ha observado beneficio de la intubación y aspiración nasogástrica.

En el 25% restante con pancreatitis aguda severa es necesario usar la mayor suspicacia clínica para identificarlos precozmente puesto que harán un curso tormentoso y entre ellos el riesgo de complicaciones y mortalidad es mayor. En estos pacientes es necesario identificar lo más tempranamente la

presencia de complicaciones sistémicas y lo más prudente es trasladarlos a la Unidad de Cuidados Intensivos para maximizar los recursos terapéuticos.

Medidas recomendadas

- A. Reemplazo agresivo del volumen circulante con soluciones hidroelectrolíticas según lo indiquen las pérdidas por diuresis, vómitos o diarrea. En ocasiones, y dependiendo de la severidad del proceso, es conveniente monitorizar con medidas invasoras tipo catéter de Swan-Ganz, para evitar la sobrecarga. No hay indicación de usar rutinariamente plasma, soluciones coloidales y/o transfusiones de glóbulos rojos, las que estarían determinadas por circunstancias individuales, especialmente cuando hay hemorragia digestiva.
- B. Es importante aliviar el dolor, para lo cual es a menudo necesario administrar derivados opiáceos a pesar de la posibilidad que estos compuestos puedan aumentar moderadamente la presión del esfínter de Oddi.
- C. La intubación nasogástrica parece ser especialmente útil cuando los pacientes presentan vómitos, sangrado digestivo alto o distensión abdominal.
- D. Las complicaciones pulmonares son la causa principal de la muerte en el plazo de los primeros 7 días de la pancreatitis aguda. La capacidad deteriorada de la difusión de oxígeno, la elasticidad pulmonar disminuida, la resistencia de la vía aérea creciente y la capacidad vital disminuida, son las anormalidades comunes de la fisiología respiratoria. Todos los pacientes con pancreatitis severa deben recibir oxígeno suplementario y vigilar cuidadosamente la saturación arterial de oxígeno. La intubación endotraqueal y la ventilación con presión positiva al final de la espiración (PEEP), se requieren frente al deterioro progresivo de la ventilación. Aun en las pancreatitis leves el aporte de oxígeno por cánula o máscara de Venturi es importante, son pacientes con diferentes grados de hipoperfusión y con consumo de oxígeno aumentado.
- E. Aunque su utilidad es debatida, el empleo de antibióticos aparece predominantemente en el listado de medicamentos ordenados para el tratamiento de la pancreatitis aguda. Es bien conocido que el 80% de las muertes por pancreatitis aguda se debe a la infección, que se incrementa en la medida en que el porcentaje de tejido pancreático necrótico aumenta, generada por microorganismos de tipo entérico por translocación bacteriana (23). Por lo tanto al indicar el antibiótico se deben tener en cuenta varios aspectos:
 - a) Espectro que cubra la flora entérica, principalmente del grupo coliforme solo o asociado con otras entero-

bacterias, del género *Klebsiella*, *Pseudomona*, *Enterococo* y *Bacteroides*

- b) Penetración del antibiótico en el páncreas; en este aspecto la liposolubilidad parece ser de fundamental importancia para el paso a través de la estructura lipídica de la membrana celular. Dentro de estos aparecen con mejor liposolubilidad las fluoroquinolonas, el cefoxitín (55), la clindamicina (56), el metronidazol (57) y el imipenem (58). Los aminoglucósidos llegan al fluido pancreático en concentraciones adecuadas luego de 6 a 8 horas de administrados (55).
- c) Penetración del antibiótico en el tejido necrótico de la pancreatitis aguda; en este aspecto el metronidazol, la pefloxacina y el imipenem aparecen como los antibióticos que mejor penetran en el tejido necrótico del páncreas (59).
- d) Soporte nutricional: El déficit alimentario aparece en estos pacientes con ayuno prolongado durante el episodio de pancreatitis aguda. Aunque no está indicado rutinariamente en pacientes con pancreatitis aguda leve, en el grupo de pacientes con enfermedad severa, la nutrición parenteral total mejora el equilibrio del nitrógeno y la respuesta inmunológica del paciente.

Medidas discutibles

- a) Los bloqueadores H_2 de la histamina se usan rutinariamente en la mayoría de los centros en pacientes en condiciones de estrés fisiológico, como profilaxis de la hemorragia digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica. La efectividad de esta medida no es aceptada uniformemente ya que rara vez se obtiene una franca anacidéz con las dosis usadas; es preferible compartir la conducta de profesionales en cuidado intensivo de administrar profilaxis con antiácidos (sucralfato) para prevenir el reflujo ácido al árbol bronquial.
- b) No se ha demostrado ninguna utilidad significativa con el uso de glucagón, corticoides, inhibidores de las proteasas, 5-fluorouracil, somatostatina o su análogo el octreótido, cuando su eficacia ha sido sometida a estudios controlados aleatoriamente, de tal manera que su uso sistemático no es racional; es más, se ha debatido en muchos foros que el empleo de estos dos últimos puede aumentar la hipoperfusión de un páncreas de por sí ya hipoperfundido.
- c) La diálisis peritoneal inicialmente pareció ser una medida de utilidad pero estudios aleatorios posteriores no parecieron confirmar su efectividad (60). Sin embargo, según Ranson y col, la diálisis prolongada por 7 días,

puede ser efectiva en casos de pancreatitis severa (61), lo que necesita ser confirmado por estudios con una población mayor de pacientes.

Papel de la cirugía

A la luz del conocimiento actual y de la universalización de la medicina, el paciente con pancreatitis aguda requiere para su tratamiento un equipo multidisciplinario, en el que participen el especialista en cuidado intensivo, un gastroenterólogo intervencionista, el grupo de soporte nutricional, el infectólogo y el cirujano. La decisión quirúrgica se debe tomar luego de un análisis concienzudo de este equipo, cuando no hay respuesta a la terapia médica y hay evidencias claras de infección o deterioro progresivo del paciente a pesar de las medidas de soporte adecuado.

La intervención se encuentra orientada al tipo de complicación infecciosa de la pancreatitis aguda ya definida anteriormente, absceso pancreático o necrosis pancreática, que son dos entidades completamente diferentes, concepto en el que ya hemos insistido con anterioridad (12, 27). Es factible drenar un absceso pancreático por laparoscopia, pero no es posible que mediante este procedimiento se logre la evacuación adecuada de una necrosis pancreática; fundamentalmente a este tipo de complicación de la pancreatitis haremos referencia a continuación.

Se acepta universalmente que existen cuatro indicaciones absolutas para la intervención quirúrgica en la pancreatitis necrotizante:

1. Si se encuentra asociada a falla multiorgánica
2. Si es una necrosis extensa
3. Si se encuentra infectada
4. Si se encuentra asociada a patología biliar.

Surge la inquietud de si se deben intervenir las necrosis pancreáticas estériles; en el pasado esa pudo ser la conducta y posiblemente muchas de las pancreatitis necróticas que intervinimos hace unos años se encontraban en este estado; posteriormente, una serie de estudios retrospectivos sugirieron que algunos casos con necrosis estériles se beneficiaron del manejo conservativo (62, 63) y con el recurso de la aspiración de la necrosis mediante punción dirigida por tomografía para definir si se encuentran o no infectadas (34), actualmente se puede contemporizar con estos pacientes, siempre y cuando no cursen con falla multiorgánica. Beger (63) recomienda intervenir las pancreatitis necróticas estériles cuando el paciente se encuentre en *shock*, con masa abdominal palpable por más de 8 días o cuando presente falla orgánica persistente a pesar del soporte adecuado en la UCI.

Por el contrario, no existe ninguna duda en intervenir un paciente con una pancreatitis necrótica infectada; el procedimiento que se debe seguir ya se ha depurado, se han abandonado las pancreatectomías totales que en algún momento se propusieron, se mantienen con resultados similares la técnica del lavado del fondo de saco menor propuesta por Beger (63) y aplicada por Larvin (64) mediante una necrosectomía inicial y colocación de catéteres para irrigación-drenaje continuo y la laparostomía con empaquetamiento propuesta por Bradley (65), los dos procedimientos con mortalidades que oscilan entre 15 y 25%.

El absceso pancreático se puede considerar una complicación tardía de la pancreatitis aguda; sus características ya fueron definidas en la "Clasificación de Atlanta" y la mortalidad derivada de esta complicación es sensiblemente menor que la de la necrosis infectada. Su tratamiento oscila entre el drenaje percutáneo dirigido por tomografía, con control periódico mediante la realización de abscesografías (66) o mediante el drenaje quirúrgico abierto marsupializando la colección a través del fondo de saco menor (67).

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA PANCREATITIS AGUDA

En gracia de discusión y sin visos dogmáticos, se propone el siguiente protocolo para el manejo de la pancreatitis aguda.

Todo paciente con el diagnóstico presuntivo de pancreatitis aguda debe ser visto conjuntamente por el cirujano general y el gastroenterólogo. Una vez se comprueba el diagnóstico y de acuerdo con la severidad del caso, Ranson mayor de 3 o APACHE II mayor de 8, el paciente debe continuar su tratamiento en la Unidad de Cuidado Intensivo con el siguiente régimen:

- a) Suspensión de la vía oral; si hay vómito, colocación de sonda nasogástrica.
- b) Reemplazo agresivo del volumen circulante con soluciones hidroelectrolíticas para mantener un adecuado volumen urinario, mayor de 50 mL /kilo/ hora.
- c) Oxígeno por máscara o cánula nasal.
- d) Antibioticoterapia profiláctica en pancreatitis clasificadas por tomografía como Balthazar C o mayor. O pacientes con más de tres criterios de Ranson o más de ocho en el APACHE II. De acuerdo con lo anotado previamente, podría iniciarse un esquema con metronidazol o clindamicina más un aminoglucósido, dejando como segunda línea las quinolonas y el imipenem-cilastina.
- e) Nutrición parenteral, la cual al tiempo que provee el soporte necesario, evita la estimulación de la secreción pancreática.
- f) El diagnóstico de pancreatitis aguda obedece a los criterios de la nueva "Clasificación de Atlanta" (1992).

- g) El diagnóstico de pancreatitis biliar se establece por los siguientes criterios: edad mayor de 55 años, bilirrubinas al ingreso mayores de 30 $\mu\text{mol/mL}$ (1.7 mg/dL), colédoco dilatado (> 6 mm) a la ecografía, y sospecha o demostración ecográfica de cálculos en la vía biliar (37).
- h) Si se cuenta con el recurso de la TAC, ésta debe realizarse una vez se haya comprobado el episodio de pancreatitis aguda con el fin de evaluar la existencia y extensión de la necrosis y definir el tratamiento ulterior.
- i) La colangiografía endoscópica estaría indicada para el diagnóstico de pancreatitis de origen biliar en casos severos con duda de impactación de cálculo en el esfínter de Oddí.
- j) En casos de colangitis supurativa hay indicación formal de papilotomía endoscópica de urgencia.
- k) Si los hallazgos endoscópicos son confirmatorios de pancreatitis biliar aguda, se procede con la esfínterotomía endoscópica y la extracción de cálculos retenidos en el colédoco.
- l) Si se demuestra un cálculo impactado en la ampolla de Vater y los procedimientos endoscópicos son fallidos, es necesario intentar la intervención quirúrgica. El procedimiento que conviene seguir debe corregir la obstrucción biliar y lograr la extracción de los cálculos con la menor agresividad quirúrgica. Puede intentarse inicialmente la colecistectomía y coledocotomía con exploración biliar con canastilla de Dormia o catéteres de Fogarty. La esfínteroplastia transduodenal debe reservarse como último recurso.
- m) En las pancreatitis de origen alcohólico u ocasionadas por otros factores etiológicos diferentes a la litiasis biliar, es prudente el tratamiento médico expectante, sin

intentar de entrada los procedimientos definidos para la pancreatitis de origen biliar. El paciente se tratará en la unidad de cuidado intensivo si los criterios de Ranson o APACHE II indican una pancreatitis severa, empleando todo los soportes que sean requeridos, sin intentar el tratamiento quirúrgico hasta tanto se presenten las indicaciones de cirugía que se han definido anteriormente.

- n) La operación recomendada en la pancreatitis necrótica es la resección del tejido comprometido, drenando los espacios afectados con el fin de prevenir la reacumulación; esto puede realizarse mediante la laparostomía y empaquetamiento para lavados postoperatorios o mediante la colocación de drenes para irrigación continua y drenaje consecutivo; las resecciones pancreáticas empleadas hace cierto tiempo presentan una mortalidad prohibitiva. En casos de absceso pancreático, la intervención más segura es la marsupialización o laparostomía; en los ocasionales casos en que se presenta erosión de alguno de los vasos que rodean la celda pancreática, si la hemorragia no es masiva y exsanguinante, el paso inicial para su control es la embolización del vaso mediante radiología intervencionista.

ABSTRACT

We have reviewed our experience with acute pancreatitis with emphasis on the necrotizing type; the cellular and chemical pathophysiology was analyzed according to the "Atlanta classification", clinical presentation and evolution, complications and severity according to Ranson and APACHE II criteria, together with the different serum markers, CT findings, and ERCP and papillotomy, discussing the different therapeutic modalities, including antibiotic therapy and surgery.

REFERENCIAS

1. Brook JR: Historical development and epidemiology. In: Brooks JR, Editor. Surgery of the pancreas. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1983. p. 25
2. Steer ML, Meldolesi J: The cell biology of experimental pancreatitis. N Eng J Med 1987; 316: 144-50
3. Figarella C, Amouric M, Guy Crotte O: Enzyme activation and liberation: intracellular and extracellular events. In: Beger HG, Buchler M, editors. Acute pancreatitis: research and clinical management. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 53-60
4. Kloppel G, Dreyer T, Willemer S, Kern HF, Adler G: Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. Virchows Arch 1986; 409: 791-803
5. Quon M, Wisner JR, Chandrasoma P, Valenzuela JE: Chronic ethanol consumption intensifies caerulein-induced pancreatitis in the rat. Inter J Pancreatol 1992; 12: 31-9
6. Havel RJ: Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemic. Adv Med Int 1969; 15: 117 - 20
7. Goodhead B: Acute pancreatitis and pancreatic blood flow. Surg Gynecol Obstet 1969; 129: 331-40
8. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL: The role of oxygen free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis Ann Surg 1984; 200: 405-13
9. Banerjee AK, Steele RJC: Current views on the pathophysiology of acute biliary pancreatitis. Gut 1995; 36: 803-5
10. García F, Méndez CG, Arteta DS: Pancreatitis aguda en el Hospital Universitario de Cartagena. Estudio de 224 casos, 1976 - 1989. Rev Col Gastroenterol. 1991; 6 (3): 163- 71
11. Reyes R, Gómez M: Pancreatitis aguda, revisión de 48 casos de 1968 a 1973. Temas Escogidos de Gastroenterología 1975; 18: 185 - 95

12. Nieto JA, Castelblanco J, Pimiento H: Pancreatitis aguda. Casuística del Hospital Militar Central de Bogotá. *Rev Colomb Cir* 1989; 4 (2): 102 - 10
13. Acosta JL, Ledesma CL: Gallstones migration as a cause for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974; 190: 484 - 7
14. Robinson TM, Dumphy JE: Continuous perfusion of bile protease activators through the pancreas. *JAMA* 1963; 183: 530 - 5
15. McCutcheon Ad: Reflux of duodenal contents in the pathogenesis of pancreatitis. *Gut* 1964; 5: 260 - 5
16. Cavuoti PO, Moody FG, Martínez G: Role of pancreatic duct occlusion with prolamine (Ethibloc) in necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1988; 103: 261 - 6
17. Senninger N, Moody FG, Van Buren DH, Coelho JCU, Li YF: Effect of biliary obstruction on pancreatic exocrine in conscious opossum. *Surg Forum* 1984; 35: 226-8
18. Steer ML: Pathophysiology and pathogenesis of acute pancreatitis. In: Bradley EL III editor, *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Press; 1994: 3-11
19. Steinberg W, Tenner S: Acute pancreatitis. *N Eng J Med* 1994; 330: 1198-1210
20. Bradley EL III: A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90
21. Frey CF : Pathogenesis of nitrogen retention in pancreatitis. *Am J Surg* 1965; 109: 474-9
22. Nath BJ, Warshaw AI: Pulmonary insufficiency. In: Bradley EL, editor. *Complications of pancreatitis. Medical and surgical management*. 1st. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1982. p. 51-71
23. Moody FG, Haley D, Muncy, DM: Intestinal transit and bacterial translocation in obstructive pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1798 - 804
24. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U: Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997 Feb; 21(2): 130-5
25. Ranson JHC, Pasternack BS: Statistical methods for quantifying the severity of clinical pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79-91
26. Wilson C, Heath DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis : a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 19: 849-61
27. Nieto JA: Pancreatitis aguda. *Cirugía y Hospital Schering Plough* 1992; 1: 17-20
28. Mac Mahon MJ: Plasma Markers of pancreatic necrosis. In : Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Press; 1994. p. 47-55
29. Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, et al: Sensitive of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis: results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986; 1: 227-35
30. Tenner S, Fernández del Castillo C, Warshaw AL, Steingerg, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hariri M, Banks PA.: Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 395-8
31. Balthazar EJ: CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27: 19-37
32. Kivisaari L, Somer K, Standetskjold-nordenstam C-G, Schroder T, Kivilaakso E, Lempinen M: Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. *Scan J Gastroenterol* 1983; 18: 39-41
33. Balthazar EJ: Contrast-Enhanced Computed Tomography in severe acute pancreatitis. In : Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Pres; 1994. p. 57-68
34. Gersof S, Banks PA, Robbins AH, et al: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987; 93: 1315-20
35. Banks PA, Gerzof SG, Chong FK, Worthington MC, Doss WG, Sullivan JG, Johnson WS: Bacteriologic status of necrotic tissue in necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 1990; 5: 330-3
36. Cetta F: Gallstone Pancreatitis, Associated Cholangitis, Clinical Predictors of Persistent Common Duct Stones, and ERCP or Endoscopic Sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 493-6
37. Cetta F, Lombardo F, Giubolini M, et al: Age is a major risk factor specific for brown, but not for black or cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1995; 108: 9
38. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984; 71: 230-3
39. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-83
40. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, et al: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papilotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-32
41. Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, et al: Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1994; 220: 32-9
42. Leitman IM, Fisher MI, McKinley MJ, et al: The evaluation and management of known or suspected stones of the common bile duct in the era of minimal access surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 527-33
43. Cotton PB: Is your sphincterotomy really safe and necessary?. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 752-5
44. May GR, Cotton PB, Edmunds EJ, et al: Removal of stones from the bile duct at ERCP without sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 749-51
45. MacMathuna P, White P, Clarke F, et al: Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilatation) for bile duct stones: efficacy, safety, and follow-up in 100 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 468-74
46. Esber EJ, Sherman S: The interface of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996; 6: 57-80
47. Petelin JB: Laparoscopic approach to common duct pathology. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 33-41
48. Phillips EH, Carroll BJ, Pearlstein AR, et al: Laparoscopic choledochoscopy and extraction of common bile duct stones. *World J Surg* 1993; 17: 22-8
49. Phillips EH: Laparoscopic transcystic duct common bile duct exploration: Outcome and costs. *Surg Endosc* 1995; 9: 1240-2
50. Lezoche E, Paganini AM: Single-stage treatment of gallstones and common bile duct stones in 120 unselected, consecutive patients. *Surg Endosc* 1995; 9: 1070-5
51. Flowers JL: ERCP versus laparoscopic surgery: The contest over common bile duct stones. *Endoscopy* 1996; 28: 438-40

52. Bergman JJGHM, Van der Mey S, Rauws EAJ, et al: Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 643-9
53. Neoptolemos JP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in necrotizing pancreatitis. In: Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Pres; 1994. p. 69-76
54. Folsch U, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers R, et al: Should Patients with Biliary Pancreatitis Undergo Early ERCP?. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-42
55. Tyden G, Malmorg AS: Penetration of antibiotics into pancreatic juice. *Lancet* 1985; 1: 1046-7
56. Hershey SD, Sugawa C, Cushing R, et al: The value of prophylactic antibiotic therapy during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155: 801-3
57. Wallace JR, Johnson J, Lucas CE: Assessment of pancreatic ductal penetration of antibiotics. *Am J Surg* 1984; 50: 66-7
58. Brastrom C, Malmborg AS, Tyden G: Penetration of imipenem in human pancreatic juice following single intravenous administration. *Chemotherapy* 1989; 35: 83-7
59. Bassi C, Pederzoli P: Antibiotics in necrotizing pancreatitis. In: Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Pres; 1994. p. 93-9
60. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP et al: Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1985; 312:399-404.
61. Ranson JHC, Berman RS: Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1990; 211: 708-16
62. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984; 71: 230-3
63. Beger HG, Buechler M, Bittner R: Necrosectomy and postoperative local lavage in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1988; 12: 255-62
64. Larvin M, Chalmers AG, Robinson PJ: Debridment and closed cavity irrigation for the treatment of pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1989; 76: 465-71
65. Bradley EL III: Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987; 206: 542-50
66. Van Sonnenberg E: Percutaneous therapy for pancreatic abscess. In: Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Pres; 1994. p. 161-4
67. Frey CF: Surgical management of pancreatic abscess. In: Bradley EL III, editor. *Acute Pancreatitis. Diagnosis and Therapy*. New York: Raven Pres; 1994. p. 165-71.

Correspondencia:

Doctor Julio Alberto Nieto Silva. Dirección Científica Clínica Nueva. Diag. 45 N° 16B-11. Santafé de Bogotá, D.C.

SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGIA

Home page: www.encolombia.com/sccirug.htm

Revista: www.encolombia.com/rcirugia.htm