

PANCREATITIS AGUDA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

JESÚS VELÁZQUEZ GUTIÉRREZ¹
MORELLA VARGAS USECHE²

ACUTE PANCREATITIS REVIEW ARTICLE

RESUMEN

La pancreatitis aguda (PA) se define como un proceso inflamatorio agudo del páncreas el cual puede comprometer otros órganos y tejidos. El diagnóstico requiere al menos 2 de las siguientes características: dolor abdominal de moderada a fuerte intensidad, acompañado de náuseas y vómito; evidencia bioquímica de pancreatitis y/o evidencia por imágenes a través de tomografía axial computarizada dinámica (TACD) y/o la resonancia magnética (RM) del páncreas. Es la enfermedad gastrointestinal aguda más común que requiere ingreso hospitalario, siendo la evolución favorable en la mayoría de los casos (80%). Sin embargo, la pancreatitis necrotizante puede desarrollarse en hasta el 20% de los pacientes y se asocia con tasas significativas de insuficiencia orgánica temprana (38%). Los trastornos metabólicos y el ayuno comprometen el estado nutricional lo que podría agravar el curso de la enfermedad, por ello la vía de administración de la terapia nutricional ha demostrado tener un impacto en la evolución de los pacientes. Ahora existe una mejor definición de cuales pacientes con PA necesitan una terapia nutricional agresiva y cuales son aquellos que probablemente se beneficiarán de una nutrición enteral temprana.

Palabras clave: pancreatitis aguda; nutrición enteral temprana; artículo de revisión

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is defined as an acute inflammatory process of the pancreas which can compromise other organs and tissues. The diagnosis requires at least 2 of the following characteristics: moderate to severe abdominal pain, accompanied by nausea and vomiting; biochemical evidence of pancreatitis and/or imaging evidence through dynamic computed axial tomography (TACD) and/or magnetic resonance imaging (MRI) of the pancreas. It is the most common acute gastrointestinal disease that requires hospital admission, with a favorable evolution in most cases (80%). However, necrotizing pancreatitis can develop in up to 20% of patients and is associated with significant rates of early organ failure (38%). Metabolic disorders and fasting compromise the nutritional status which could aggravate the course of the disease, therefore the route of administration of nutritional therapy has been shown to have an impact on the evolution of patients. There is now a better definition of which AP patients need aggressive nutritional therapy and which are likely to benefit from early enteral nutrition.

Key words: acute pancreatitis; early enteral nutrition; review

-
1. Cirujano de vías digestivas-Especialista en nutrición clínica
Miembro Honorario SVC. Correspondencia: jovegu@gmail.com
 2. Médico nutriólogo-Magister en nutrición

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) se define como un proceso inflamatorio agudo del páncreas con implicación variable de otros tejidos. Recientemente se han identificado dos fases distintas de la PA: (I) fase temprana de la enfermedad (primera semana), caracterizada por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y/o fallo orgánico; y (II) una fase tardía (> 1 semana), caracterizada por complicaciones locales. En su manejo, es fundamental reconocer la importancia de la insuficiencia orgánica en la determinación de la gravedad de la enfermedad y el papel que juega la terapia nutricional en la evolución, así mismo, reconocer cual es el momento adecuado para realizar una intervención quirúrgica.

MÉTODO

Se realizó una revisión, análisis y síntesis de la literatura publicada en Pubmed, Medline, Biblioteca Cochrane y revistas científicas especializadas.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

El diagnóstico de PA requiere de al menos 2 de las siguientes características: dolor abdominal acompañado de náuseas y vómito; evidencia bioquímica de pancreatitis y/o evidencia por imágenes (tomografía axial computarizada dinámica (TACD) y/o resonancia magnética del páncreas), sin embargo, estos dos estudios se deben reservar para pacientes que no mejoran clínicamente en las primeras 48-72 horas del ingreso hospitalario o para evaluar las complicaciones.^(1,2) Desde el punto de vista bioquímico, además de los valores elevados de la amilasa y lipasa, (> 3 veces el límite superior de lo normal) se considera que un nivel de proteína C reactiva ≥ 150 mg/dL al tercer día del inicio de la pancreatitis puede ser utilizado como factor pronóstico para casos agudos graves.⁽³⁾ El hematocrito >44% representa un factor de riesgo independiente de necrosis pancreática⁽⁴⁾ y valores de urea >20 mg/dL representa un predictor de mortalidad. La procalcitonina es la prueba de laboratorio más sensible para la detección de infección pancreática, valores séricos ≥ 3.8 ng/mL a las 96 horas después del inicio de la pancreatitis es un indicador de necrosis infectada con una sensibilidad y especificidad del 93%.⁽⁵⁾

La evolución de la enfermedad es favorable en la mayoría de los casos (80%). Sin embargo, se puede desarrollar pancreatitis necrotizante en 20% de los pacientes y se asocia con tasas significativas de insuficiencia orgánica temprana (38%), necesidad de intervención (38%) y muerte (15%). Por tanto, es importante el diagnóstico temprano, o mejor aún, predecir un episodio de PA severa e identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones.⁽⁶⁾

Clasificación

Se clasifica en tres categorías:

PA leve: Cuadro clínico que se caracteriza por la ausencia de falla orgánica y ausencia de complicaciones locales y/o sistémicas, con una mortalidad muy baja. Es un proceso auto limitado durante el curso de la hospitalización y puede ser manejado con fluidos IV, analgésicos y un rápido retorno a la vía oral.⁽³⁾

PA moderadamente severa: Se caracteriza por complicaciones locales en ausencia de insuficiencia orgánica persistente.⁽³⁾ La insuficiencia orgánica es transitoria con una duración <48 horas.⁽⁷⁾

PA severa: Esta ocurre en el 15-20% de los pacientes⁽⁸⁾ y se define por la presencia de insuficiencia orgánica persistente (cardiovascular, respiratoria y/o renal) y alta mortalidad.⁽³⁾ Los pacientes que tienen insuficiencia orgánica y necrosis infectada tienen el mayor riesgo de muerte y deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos siempre que sea posible.⁽⁵⁾

En una revisión sistemática y un meta análisis con un total de 6970 pacientes, la tasa de mortalidad en pacientes con necrosis infectada e insuficiencia orgánica fue del 35,2%, mientras que la necrosis estéril y la insuficiencia orgánica concomitantes se asoció con una mortalidad del 19,8%. En pacientes que tenían necrosis infectada sin insuficiencia orgánica, la mortalidad fue del 1,4%.⁽⁹⁾

Existen herramientas que permiten predecir la gravedad de la PA, categorizadas como sistemas de puntuación clínica, tienen como objetivo la estratificación de la gravedad e identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar resultados negativos importantes, que incluyen insuficiencia orgánica persistente, necrosis pancreática infectada y muerte, además permiten clasificar a los pacientes al nivel de atención adecuado para disminuir la morbilidad y la mortalidad. Las más usadas son los criterios de Ranson, APACHE II, índice de cabecera en PA (BISAP), escala de Glasgow-Imrie, índice de gravedad de TACD y la escala japonesa de severidad.

BISAP, un sistema de puntuación de pronóstico desarrollado recientemente es un método simple para la predicción de PA severa en comparación con los sistemas de puntuación tradicionales; evalúa nivel de nitrógeno ureico en sangre, deterioro del estado mental de acuerdo a la escala de Glasgow, presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, edad > 60 años y derrame pleural en la radiografía; con una puntuación ≥ 3 puntos el riesgo de mortalidad es de 5-20%. Es útil porque estratifica a los pacientes dentro de las primeras 24 horas de ingreso.^(10,11)

Otros factores clínicos utilizados para evaluar la gravedad incluyen las comorbilidades, la oliguria, el dolor abdominal de rebote, alteración del estado mental y los hematomas abdominales y en el flanco.⁽¹²⁾

Tratamiento médico

Las pautas generales recomiendan reanimación temprana con líquidos, se debe comenzar con 250-500 mL/hr⁽⁷⁾ con el objetivo de mantener la diuresis en ≈ 0.5 mL/kg/hr si no hay lesión renal aguda.⁽¹²⁾ Oxígeno suplementario, especialmente en pacientes de edad avanzada, también mejora los resultados. La analgesia es otro aspecto importante del tratamiento de la PA

temprana; controlar la glicemia, un nivel de azúcar en sangre > 180 mg/dL al ingreso en un paciente no diabético se asocia con un aumento de la mortalidad. ⁽¹¹⁾

Terapia nutricional: Los principios de terapia nutricional en el paciente con PA han tenido cambios importantes en los últimos años. El fracaso en mantener la integridad de la mucosa intestinal se correlaciona con una mayor severidad de la enfermedad y un aumento en la frecuencia de complicaciones.

La PA genera un estado de estrés hipermetabólico el cual lleva a deterioro del estado general y compromiso del estado nutricional. Al igual que en la sepsis, los pacientes con PA presentan un patrón metabólico típico de inflamación sistémica; el catabolismo proteico elevado y proteólisis del músculo esquelético aumentan las concentraciones séricas de aminoácidos aromáticos, con disminución de los niveles de aminoácidos de cadena ramificada, ureogénesis acelerada y disminución de la concentración de glutamina en el suero y músculo esquelético. La pérdida neta de nitrógeno puede ser de hasta 20 a 40 g/d y el balance de nitrógeno negativo se asocia con una mayor mortalidad. ⁽¹³⁾

De igual manera se presenta alteración en el metabolismo de los carbohidratos la cual es causada por un aumento en la secreción de cortisol y catecolaminas, aumento de la relación glucagón/insulina, trastorno en la función de las células β y resistencia a la insulina, en consecuencia, se ha evidenciado intolerancia a la glucosa en el 40 a 90% de los pacientes. La evidencia de intolerancia a los carbohidratos ha sido demostrada en un aumento de la mortalidad por encima del 15%. ⁽¹⁴⁾

Los trastornos en el metabolismo de las grasas ocurren solamente en el 12 a 15% de los pacientes, puede resultar en hipertrigliceridemia con aumento de la mortalidad por encima del 33%. ^(14,15)

En relación a los micronutrientes, se presenta hipocalcemia en 25% de los pacientes, aumento en la calcitonina e hipoalbuminemia. El abuso crónico de etanol predispone a los pacientes a hipomagnesemia, disminución en las concentraciones de zinc y deficiencia de tiamina y folato.

La activación intra acinar del tripsinógeno que da como resultado una lesión acinar regula al alza los mediadores proinflamatorios, la liberación de citocinas, inflamación sistémica y lesión microcirculatoria, esto finalmente conduce a una hipoperfusión de la mucosa intestinal, lo que resulta en una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y translocación de la flora intestinal. ⁽¹³⁾

Con el conocimiento de que la inflamación juega un papel central en el inicio y la progresión de la PA, los beneficios de la terapia nutricional para modular la respuesta al estrés oxidativo y contrarrestar los efectos catabólicos durante la fase inicial de la PA son primordiales.

El principal beneficio de la nutrición enteral (NE) es su efecto inmunológico, que incluye el mantenimiento de la motilidad intestinal normal y la producción de IgA, la prevención del crecimiento excesivo de bacterias y la disminución de la

translocación bacteriana y la permeabilidad intestinal. ⁽¹³⁾ La terapia nutricional reduce la gravedad general de la enfermedad, medida mediante PCR e hiperglicemia, y provoca una resolución más rápida del proceso de la inflamación sistémica y disminución de la estancia hospitalaria. ⁽¹⁶⁾

Tradicionalmente, los pacientes con PA se mantenían sin tratamiento por vía oral o nada por boca hasta la resolución del dolor o la normalización de las enzimas pancreáticas para permitir el "reposo pancreático", este dogma carece de justificación ya que la evidencia actual demuestra los beneficios del enfoque opuesto, es decir, la alimentación temprana. Se ha demostrado que mantener NE ayuda a proteger la barrera de la mucosa intestinal y reduce la translocación bacteriana, reduciendo así el riesgo de necrosis peri pancreática infectada. ⁽²⁾

En los últimos años varios estudios han demostrado que las complicaciones sépticas se pueden reducir cuando el paciente recibe NE temprana. Un meta análisis de Petrov y colaboradores incluyó 11 ensayos controlados aleatorios, los autores demostraron que los beneficios óptimos de la NE ocurrieron cuando se inició dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la PA, igualmente las tasas de falla multiorgánica, complicaciones infecciosas y la mortalidad se redujeron significativamente. ^(17,18)

Bakker y colaboradores demostraron que, en el grupo de NE de 8 estudios clínicos aleatorizados, la mortalidad, la insuficiencia orgánica y la necrosis infecciosa se redujeron significativamente en los pacientes que recibieron NE dentro de las 24 horas frente a los pacientes que recibieron NE a las 24 horas posteriores al ingreso (19% frente a 45%, $p < 0,05$). ^(19,20)

Jiang ⁽²¹⁾ mediante un meta análisis evalúa la efectividad y seguridad de la NE temprana vía sonda nasogástrica en paciente con PA severa. Se evaluaron tres estudios prospectivos controlados que incluyeron 131 pacientes, el meta análisis demostró que no hubo diferencias significativas en cuanto al porcentaje de mortalidad en pacientes alimentados por vía nasogástrica versus vía convencional, no hubo diferencias en relación a tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones infecciosas o síndrome de deficiencia orgánica múltiple.

Tres estudios clínicos aleatorizados que compararon la vía de alimentación nasoyeyunal con la nasogástrica en pacientes con PA severa ⁽²²⁻²⁴⁾ no mostraron diferencias en cuanto a tolerancia, tasas de complicaciones y mortalidad. Cuatro meta análisis ⁽²⁵⁻²⁸⁾ concluyen que la alimentación por sonda nasogástrica es factible, segura y bien tolerada y, en comparación con la alimentación por sonda nasoyeyunal, no aumenta la tasa de complicaciones, la mortalidad, la recurrencia del dolor por realimentación ni prolonga la estancia hospitalaria en pacientes con PA severa. A pesar de estos resultados, alrededor del 15% de los pacientes experimentarán intolerancia digestiva, principalmente debido a retardo en el vaciamiento gástrico, ^(25,26) en esta situación, se requiere alimentación por sonda nasoyeyunal.

El CAG (1) y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo ESPEN recomiendan que, si se requiere NE en pacientes con PA, debe administrarse por sonda nasogástrica,

se debe utilizar sonda nasoyeyunal en caso de intolerancia. ⁽⁶⁾

El momento real del inicio de la alimentación gástrica puede variar de acuerdo con las características individuales de cada paciente, pero como guía, esta debe iniciarse entre 24 y 48 horas después del ingreso hospitalario. ⁽²⁹⁾ Esta recomendación está respaldada por los resultados de un ensayo controlado aleatorio reciente y un meta análisis anterior. ^(30,31) En otro ensayo controlado aleatorio de alimentación temprana y tardía en pacientes con PA ingresados en una UCI, el inicio de la alimentación por sonda entre 24 y 48 horas después de la admisión hospitalaria condujeron a un riesgo significativamente menor de falla orgánica (5 de 30 pacientes en el grupo inicial frente a 13 de 30 pacientes en el grupo tardío) y complicaciones infecciosas pancreáticas (3 de 30 pacientes en el grupo inicial vs 10 de los 30 pacientes del grupo tardío). ⁽³⁰⁾

NE en pacientes con PA severa: En pacientes que presenten intolerancia a la NE, se deben tomar medidas para mejorar la tolerancia, estas medidas incluyen minimizar el período de íleo iniciando NE tan pronto como sea posible dentro de las primeras 48 horas de admisión a la UCI, desviando el nivel de infusión de NE más distalmente en el tracto gastrointestinal, cambiando de una fórmula polimérica estándar a una que contenga péptidos pequeños y triglicéridos de cadena media y cambiando la administración de bolo a infusión continua. ⁽³²⁾

Las complicaciones de la PA severa que pueden contraindicar el uso de NE incluyen obstrucción intestinal, síndrome compartimental abdominal, íleo paraltico prolongado e isquemia mesentérica, ⁽³³⁾ y se presentan en aproximadamente el 20% de los pacientes.

Cuando sea imposible acceder el tracto gastrointestinal o cuando haya intolerancia a la NE puede ser necesario el aporte de nutrientes por vía parenteral. Lo más importante en esta etapa es lograr una restauración de líquidos por vía IV, corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos y suministrar analgesia. Después de este período, si se espera que los pacientes no inicien la vía oral por un tiempo de 5 a 7 días, se debe iniciar nutrición parenteral total (NPT), la cual hay que ir incrementando progresivamente controlando los niveles de glucosa por debajo de 150-200 mg/dl. Las probabilidades de intolerancia a la glucosa están en el rango de 60 a 80% y la hiperglicemia resultante puede exacerbar la incidencia de infección nosocomial y sepsis relacionada con catéter.

Los suplementos de glutamina parenteral en pacientes que reciben NP han reportado un beneficio pronóstico con una estadía hospitalaria más corta, una reducción de las complicaciones infecciosas, una menor necesidad de cirugía, un mejor control glicémico y una resolución más rápida de los marcadores bioquímicos inflamatorios. ⁽¹³⁾

Cuando avanzar a la vía oral: La severidad de la enfermedad determina la progresión a la dieta oral. En PA leve, la ingesta oral generalmente se restablece rápidamente, la alimentación oral se puede iniciar inmediatamente si no hay náuseas y/o vómitos, y

se haya resuelto el dolor abdominal independientemente de las concentraciones de las enzimas pancreáticas. ^(1,6) La alimentación oral inmediata con una dieta blanda parece tener mejor tolerancia en comparación con las dietas de líquidos claros. ⁽⁶⁾ Los pacientes con PA moderada son menos propensos a sufrir complicaciones y probablemente inicien la vía oral dentro de cinco días después del ingreso. Los pacientes con PA severa tienen una atonía gástrica y duodenal más prolongada, mayor riesgo de complicaciones y mayor probabilidad de requerir al menos una operación y en consecuencia menor probabilidad de progresar a la vía oral dentro de los siguientes cinco días.

Manejo quirúrgico: Los signos o sospecha de necrosis infectada en un paciente sintomático requieren intervención, indicándose un tratamiento escalonado que comienza con drenaje percutáneo o endoscópico. ⁽³⁴⁻³⁷⁾ Otra indicación para la realización de drenaje percutáneo o endoscópico es el deterioro clínico con signos o sospecha de pancreatitis necrotizante infectada. ⁽⁵⁾ La mayoría de los pacientes con pancreatitis necrotizante estéril pueden tratarse sin intervenciones. ⁽³⁸⁾

La cirugía está indicada cuando el paciente presenta complicaciones tales como síndrome compartimental abdominal, sangrado agudo continuo, isquemia intestinal o colecistitis necrotizante aguda en el curso de la PA. ⁽⁵⁾

El posponer las intervenciones quirúrgicas durante más de 4 semanas después del inicio de la enfermedad resulta en una menor mortalidad. ^(3,5) Con la cirugía tardía, se produce la demarcación de la necrosis, lo que resulta en menos lesiones en tejidos vitales. Por tanto, en la cirugía tardía, hay menos sangrado y la necrosectomía es más eficaz. En un meta análisis reciente se comparó cirugía tardía con cirugía temprana, el momento de las intervenciones quirúrgicas se comparó en tres puntos de corte diferentes (72 h, 12 días y 30 días). En todos los puntos de corte, la cirugía tardía resultó en un claro beneficio de supervivencia. ⁽³⁹⁾

Si se necesita una cirugía de emergencia antes por otras indicaciones no se recomienda el drenaje o la necrosectomía de forma rutinaria. ^(34,37)

Las estrategias quirúrgicas mínimamente invasivas, como la necrosectomía endoscópica transgástrica o el desbridamiento retroperitoneal asistido por video (VARD), dan como resultado menos insuficiencia orgánica posoperatoria de nueva aparición, pero requieren más intervenciones. ⁽⁵⁾

Cuando el drenaje percutáneo no da como resultado la resolución de la infección las opciones de manejo incluyen cirugía abierta, cirugía mínima invasiva, cirugía endoscópica y una combinación de estas. En general, se asume que la cirugía abierta provoca una respuesta inflamatoria más grave. La tasa de mortalidad después de la necrosectomía abierta varía entre el 8,8 y el 22% en las series contemporáneas. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾ Meta análisis recientes sugieren una mortalidad a corto plazo similar en la necrosectomía mínimamente invasiva y abierta. Sin embargo, la necrosectomía abierta podría estar asociada con un aumento de los eventos adversos y la insuficiencia orgánica posoperatoria en comparación con la necrosectomía mínimamente invasiva,

aunque la calidad de la evidencia es baja. ^(43,44) La Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia para el tratamiento de la pancreatitis severa publicadas recientemente, la necrosectomía abierta sigue siendo una opción de tratamiento válida para la necrosis pancreática complicada después de un esquema de tratamiento escalonado. ⁽⁴⁵⁾

En un estudio reciente cuyo objetivo fue determinar los factores de riesgo de mortalidad y morbilidad después de la necrosectomía abierta encontraron que los pacientes con necrosis bien delimitadas que se tratan con necrosectomía abierta después de 28 días desde el inicio de la enfermedad tienen una mortalidad de alrededor del 10%. La mortalidad es superior al 50% cuando existen múltiples factores de riesgo, concluyendo que la necrosectomía abierta es un tratamiento viable en pacientes seleccionados con necrosis pancreática complicada. ⁽⁴⁵⁾

CONCLUSIÓN

La pancreatitis implica un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, desde pancreatitis leve a severa con necrosis infectada. En la enfermedad leve, es seguro proporcionar una dieta oral a demanda, no limitada a líquidos claros. En el caso de complicaciones la terapia nutricional es primordial; se recomienda la alimentación gástrica con una fórmula polimérica estándar. Si hay intolerancia se puede probar la alimentación post pilórica. La NP se indica cuando hay intolerancia a la NE.

Las intervenciones para la pancreatitis necrotizante deben realizarse preferiblemente después de cuatro semanas del inicio de la enfermedad mediante un manejo escalonado comenzando con el drenaje percutáneo, drenaje mediante cirugía mínima invasiva o necrosectomía abierta.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013. www.amjgastro.com
2. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falk-Ytter Y, Barkun A. American Gastroenterological Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterol*. 2018;1-6 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C *et al*. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11
4. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical decisions during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2489–94.
5. Leppaniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H *et al*. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;14(27):3-20 <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
6. Arvanitakis M, Ockenga J, Bermarevic M, Gianotti L *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020;39:612-631
7. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386(9988):85-96
8. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–400.
9. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16:698–707
10. Wu BU, Johannes RS, Sun X, *et al*. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-1703.
11. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1272-128
12. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022-2044.
13. Murphy A, Codner PA. Acute pancreatitis. Exploring nutrition implications. *Nutr Clin Pract*. 2020;(0):1-11
14. Sitzmann JV, Steimborn PA, Zinder MJ, Cameron JL: Total Parenteral Nutrition and alternative energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168:311-317
15. Kohn CL, Brounec S, Foster PF. Nutritional Support for the Patient with Pancreaticobiliary Disease. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 1993; 5:37-45
16. Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16101-16105.
17. Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J of Nutr*. 2010;103(9):1287-95
18. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr*. 2009;101(6):787-93
19. Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, *et al*. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatol*. 2014;14(5):340-346
20. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, *et al*. Early versus on demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1983-1993
21. Jiang K, Chen XZ, Xia Q, Tang WF, Wang L. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis: a systematic review. *World Gastroenterol* 2007;13:5253-5260
22. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, *et al*. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-9
23. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431-34.
24. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K,

- et al.* Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012;41:153-59
25. Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis: A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008;9:440-48
 26. Nally DM, Kelly EG, Clarke M, Ridgway P. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014;112:1769-78
 27. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R118.
 28. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric nutrition versus nasojejunal nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:64306-32
 29. Petrov M. Gastric feeding and "gut rousing" in the acute pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014;29(3):287-290
 30. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19:917-922.
 31. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 2009;101:787-793.
 32. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):159-211
 33. Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal ischemia in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2016;40:1454-61
 34. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidencebased guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013;13(4) Suppl 2:1-15
 35. van Grinsven J, van Santvoort HC, Boermeester MA, Dejong CH, van Eijck CH, Fockens P, *et al.* Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis, vol. 13: Nature Publishing Group. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:306-12
 36. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2010;98:18-27.
 37. Diaz JJ Jr, Cullinane DC, Khwaja KA, Tyson GH, Ott M, Jerome R, *et al.* Eastern Association for the Surgery of trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75:376-86
 38. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Am S, *et al.* A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141:1254-63.
 39. Mowery NT, Bruns BR, MacNew HG, Agarwal S, Enniss TM, Khan M, *et al.* Surgical management of pancreatic necrosis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83:316-27.
 40. Madenci AL, Michailidou M, Chiou G, Thabet A, Fernandez-del Castillo C, Fagenholz PJ. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 2014;208(3):324-31. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.11.004>.
 41. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, *et al.* Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 2016; 263(5):992-1001. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001407>
 42. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, *et al.* Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut.* 2018;67(4):697-706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313341>
 43. Cirocchi R, Trastulli S, Desiderio J, Boselli C, Parisi A, Noya G, *et al.* Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(1):8-20 <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182754bca>.
 44. Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotising pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD011383. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011383.pub2>.
 45. Husu HL, Kuronen JA, Leppaniemi AK, Mentola PJ. Open necrosectomy in acute pancreatitis-obsolete or still useful? *World J Emerg Surg* 2020;15(21):2-9