





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL

**TOLERANCIA DE LA ALIMENTACION INMEDIATA EN PACIENTES CON  
PANCREATITIS AGUDA BILIAR LEVE**

**OSCAR MANUEL RIVERA VILLALOBOS**

ASESOR  
DR. DAVID DANIEL ESMER SANCHEZ

CO – ASESORES  
DR. MARTIN SANCHEZ AGUILAR

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL

TÍTULO DE TESIS  
TOLERANCIA DE LA ALIMENTACION INMEDIATA EN PACIENTES CON  
PANCREATITIS AGUDA BILIAR LEVE

PRESENTA  
OSCAR MANUEL RIVERA VILLALOBOS

Firmas

Asesor DR. DAVID DANIEL ESMER SANCHEZ	
Co – asesores DR. MARTIN SANCHEZ AGUILAR	

Sinodales	
DR. JAIME A. BELMARES TABOADA (PRESIDENTE)	
DR. J. FERNANDO ALVAREZ- TOSTADO FERNANDEZ	
DR. ALEJANDRO LEMUS PAEZ	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. David D. Esmer Sánchez Coordinador de la Especialidad en Cirugía General



## RESUMEN

Tradicionalmente el manejo inicial de la pancreatitis aguda, ha sido el ayuno temporal por 48 horas con el propósito de evitar la reactivación de las enzimas proteolíticas pancreáticas. Actualmente se ha encontrado la posibilidad de poder alimentar tempranamente a estos pacientes logrando disminuir estancia hospitalaria y por lo tanto costos del tratamiento de la enfermedad y con beneficios fisiológicos e inmunes en los pacientes.

**Objetivo:** Determinar la tolerancia de la alimentación inmediata (a las 8 horas posterior al inicio del manejo) contra el manejo tradicional (ayuno por 48 horas) en el paciente con pancreatitis aguda leve de origen biliar.

**Material y Métodos:** Se seleccionaron los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Central del 2013 a 2015 con diagnóstico de pancreatitis aguda biliar leve. Posterior a las primeras 8 horas de manejo inicial fueron aleatorizados en dos grupos, grupo 1 continuó con manejo tradicional en ayuno por 48 horas y posteriormente alimentación, al grupo 2 se inició alimentación inmediata. Se tomó como fallo la náusea, vómito y aumento del dolor, así como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (S.R.I.S.). Se eliminaron aquellos pacientes que por fallas técnicas (no se contó con la dieta polimérica, o mal apego al protocolo por parte del personal). Las variables a analizar fueron síntomas gastrointestinales de intolerancia a la alimentación, datos clínicos y bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica y el tiempo de resolución de la enfermedad.

**Resultados:** se ingresaron al servicio 158 pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda, se excluyeron 91 pacientes por etiología no biliar o clasificada como grave. Quedaron 67 pacientes, se eliminaron 8 que por cuestiones técnicas no se pudo seguir con el protocolo en cada uno de ellos, quedando 30 en el grupo 1, 29 en el grupo 2. No hubo diferencias significativas entre los grupos en lo que concierne a datos clínicos y bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica, dolor abdominal y numero de síntomas gastrointestinales. El tiempo de resolución de la



enfermedad fue significativamente menor en el grupo de alimentación inmediata (0.53 contra 2.39 días;  $p < 0.003$ ).

**Conclusión:** La alimentación oral inmediata es bien tolerada y segura, menor el tiempo de resolución de la enfermedad, y no se encontró diferencias estadísticamente significativas en los datos clínicos de reactivación de la enfermedad comparado con el grupo control.



## DEDICATORIAS

*A mis hijas, Regina y Arantza, que han sido y serán el motor de mi vida, ojalá entiendan el sacrificio y valoren el esfuerzo que como familia hemos hecho.*

*A mi esposa, Rosa María, por ser mi compañera en esta etapa de mi vida, que con su amor ha sido parte importante en mi formación personal y profesional. Gracias por tratar de entenderme, apoyarme y hacerme ver que existe una vida fuera del hospital.*

*A mis padres, Alejandra y Oscar, que me enseñaron que lo más valioso de la vida es la familia. Que gracias a los valores inculcados, su amor incondicional y su esfuerzo por salir adelante, formaron a la persona que actualmente soy, y que en este momento me doy cuenta que me dieron la mejor herencia que pude haber tenido, mi educación profesional.*

*A mis hermanos, Alejandro y Eduardo, que sin darse cuenta me han apoyado en este largo camino.*

*A mis suegros, Martha y Gerardo (QEPD), gracias a su apoyo en todos los aspectos, son como mi segunda familia.*

*A todos mis amigos, que con su presencia han enriquecido el camino que he decidido tomar.*



## AGRADECIMIENTOS

*A todos mis profesores y maestros, que me han compartido sus conocimientos a lo largo de esta etapa de formación.*

*En especial agradecimiento:*

*Al Dr. Jaime Belmares*

*Por ser un gran maestro, repleto de conocimiento y experiencias, conocimientos que no se aprenden de los libros, conceptos básicos que muchas veces pasamos por alto al tratar de practicar una medicina “moderna”.*

*Al Dr. Lorenzo Guevara*

*Por ser un gran maestro fuera y dentro del quirófano. Por hacernos sentir seguros y tener confianza en uno mismo. Por el Interés y el tiempo que invierte en nuestra formación profesional y personal.*

*Al Dr. David Esmer*

*Por compartir sus conocimientos, alentarnos a siempre estar actualizados y contagiarnos de su espíritu de innovación, agradezco su exigencia pero más su empatía dentro y fuera del quirófano.*

*Al Dr. Fernando Álvarez-Tostado*

*Por sus conocimientos y motivarme a superarme; pero principalmente por enseñarme otro lado del profesionista, el ser objetivo y disciplinado, para así alcanzar mejor el fin para el cual he sido entrenado.*

*A mis amigos-compañeros residentes*

*Por hacer placentero este camino.*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS .....	III
AGRADECIMIENTOS .....	IV
ANTECEDENTES. ....	1
JUSTIFICACIÓN. ....	21
HIPÓTESIS. ....	22
OBJETIVOS. ....	23
principal: .....	23
específicos: .....	23
SUJETOS Y MÉTODOS. ....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	28
ÉTICA.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN. ....	35
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN. ....	40
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA. ....	42
ANEXOS. ....	45

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1. Etiología de la Pancreatitis Aguda.....</b>	<b>6</b>
<b>Cuadro 2. Escala Modificada de Marshall para falla oránica.....</b>	<b>18</b>
<b>Cuadro 3. Clasificación multidisciplinaria de pancreatitis aguda basada en severidad.....</b>	<b>19</b>
<b>Cuadro 4. Características Basales de los pacientes por grupo.....</b>	<b>31</b>
<b>Cuadro 5. Frecuencia del dolor. ....</b>	<b>32</b>
<b>Cuadro 6. Marcadores Bioquímicos de Respuesta Inflamatoria Sistémica....</b>	<b>33</b>
<b>Cuadro 7. Dolor y Fallo al tratamiento.....</b>	<b>33</b>
<b>Cuadro 8. Tiempo de Resolución de la Enfermedad .....</b>	<b>34</b>
<b>Cuadro 9. Días de estancia hospitalaria. ....</b>	<b>34</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>Grafica 1. Escala Análoga del dolor. ....</b>	<b>14</b>
<b>Grafica 2. Reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis. ....</b>	<b>30</b>
<b>Grafica 3. Días de estancia hospitalaria. ....</b>	<b>34</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**APACHE:** Acute Physiological and Chronic Health Evaluation.

**DEH:** Días de Estancia Hospitalaria.

**PCR:** Proteína C Reactiva.

**S. R. I. S.:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

**BISAP:** Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis.

**CPRE:** ColangioPancreatografía Retrograda Endoscópica.

**AINES:** Antiinflamatorios No Esteroideos.

**EVA:** Escala Visual Análoga del dolor

**FC:** Frecuencia Cardíaca.

**FR:** Frecuencia Respiratoria.

**UL:** Micro litros.

## LISTA DE DEFINICIONES

**Alimentación Inmediata:** Inicio de dieta a las 8 horas del inicio del manejo.

**Alimentación temprana:** Inicio de dieta a las 48 horas del inicio del manejo.

**Pancreatitis Aguda:** Proceso inflamatorio agudo del páncreas que puede involucrar tejido regional y/u órganos y sistemas distantes.<sup>3</sup>

**Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:** Dos o más de los siguientes criterios:

- FC > 90 latidos por minuto,
- FR > 20 respiraciones por minuto,
- Temperatura axilar <36 o >38 grados Celsius y,
- Leucocitosis de > de 12 mil o < de 4 mil.

## **ANTECEDENTES.**

### **HISTORIA DE LA PANCREATITIS**

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

### **ANATOMIA DEL PANCREAS**

El páncreas se forma a partir de dos brotes separados que se originan en la cubierta endodérmica del duodeno. El brote ventral aparece primero en la tercera semana del desarrollo. El brote dorsal se origina en la cuarta semana (de este brote se forma también conductos biliares, la vesícula y el hígado). Los dos brotes se fusionan a las 6 ó 7 semanas del desarrollo.<sup>1</sup>

Es un órgano glandular blando, amarillo, de 20 cm de longitud en promedio, pesa alrededor de 95 gramos, se encuentra detrás del estómago a nivel de la segunda vértebra lumbar. Se compone de cabeza, proceso unciforme, cuello, cuerpo y cola.<sup>1</sup>



## FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas exócrino constituye alrededor de 85% de la masa pancreática, 10 % de la glándula se forma con la matriz extracelular y 4% con vasos sanguíneos y conductos mayores, en tanto que solo 2% de la glándula comprende tejido endócrino. El sistema endócrino y exócrino están enlazados de manera que se retroalimentan para coordinar la secreción de enzimas digestivas y hormonas.

**Páncreas exócrino:** El páncreas secreta alrededor de 500 a 800 de jugo pancreático cada día, el cual es incoloro, inodoro, alcalino e isosmótico. El jugo pancreático es la combinación de las secreciones de las células acinares y ductales. Las células acinares liberan amilasa, proteasas y lipasas que se encargan de la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas respectivamente. Las células acinares tiene forma de pirámide, con sus vértices hacia la luz de los acinos, cerca del vértice cada célula tiene numerosos gránulos de zimógenos que contienen enzimas, los gránulos de zimógeno se fusionan con la membrana apical de la célula para la secreción enzimática. Cada célula acinar puede secretar cualquier tipo de enzima pancreática, a diferencia del páncreas endócrino, en que cada célula se especializa en sintetizar un tipo de hormona. La amilasa es la única enzima pancreática secretada en su forma activa, esta hidroliza el almidón y el glucógeno en glucosa, maltosa, maltotriosa y dextrinas. La hidrólisis gástrica de las proteínas produce péptidos que pasan al intestino y estimulan a las células endócrinas intestinales para producir péptido liberador de la colecistocinina (CCK-RP), colecistocinina (CCK) y secretina, que su vez estimulan al páncreas para que libere enzimas y bicarbonato hacia el intestino. Las enzimas proteolíticas se secretan como proenzimas que requieren activarse. El tripsinógeno se convierte en su forma activa tripsina por otra enzima, la enterocinasa, que se producen en las células de la mucosa duodenal. A su vez la tripsina activa otras enzimas proteolíticas. La activación del tripsinógeno dentro del páncreas se evita por el inhibidor pancreático de secreción de tripsina (IPTS) o SPINK1. El quimiotripsinógeno se activa para formar quimiotripsina. La tripsina también activa



la elastasa, las carboxipeptidasas A, B y la fosfolipasa. La lipasa pancreática hidroliza triglicéridos hasta 2-monoglicéridos y ácidos grasos. También el páncreas produce fosfolipasa que hidroliza los fosfolípidos. Las células ductales centroacinares e intercaladas secretan el agua y los electrolitos que contiene el jugo pancreático, las células centroacinares contienen anhidrasa carbónica necesaria para la secreción de bicarbonato. La secreción de cloruro varía inversamente proporcional a la secreción de bicarbonato, mientras que la concentración de sodio y potasio permanecen constantes. Se piensa que la somatostatina, el polipéptido pancreático y el glucagon anulan la secreción exócrina.

Páncreas endócrino: En el páncreas adulto normal hay un millón de islotes de Langerhans. Cada islote contiene de 3000 a 4000 células, de 4 tipos principales: alfa que secretan glucagon, beta que producen insulina, delta que elaboran somatostatina, y células PP que sintetizan polipéptido pancreático.<sup>2</sup>

## DEFINICIÓN.

En 1992 la pancreatitis se definió como: Proceso inflamatorio agudo del páncreas que puede involucrar tejido regional y/u órganos y sistemas distantes.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA

### *Evolución de la pancreatitis aguda y sus manifestaciones sistémicas.*

La autodigestión del páncreas resulta por el efecto de sus mismas proteasas. La hiperestimulación pancreática o lesión directa causa la activación intracelular de enzimas pancreáticas por un proceso de “colocalización” de enzimas lisosomales como catepsina B, zimógenos digestivos incluido el



tripsinógeno. Alternativamente hay una secreción alterada de proteasa activadas o sus proenzimas, a través de la membrana basolateral de células acinares, seguido de su paso al intersticio. Esto aumenta la permeabilidad de los ductos pancreáticos que permite a las enzimas activadas su salida de los ductos, iniciando con la autodigestión del páncreas. Adicionalmente hay radicales de oxígeno, liberados en forma secundaria a la lesión pancreática, esto causa la inactivación de los inhibidores de proteasa lo que hace que aumente la concentración pancreática de proteasas activadas dentro del tejido pancreático. Estos cambios incrementan la concentración intracelular de calcio y también provocan un descenso en el pH intracelular. Estos dos mecanismos causan la activación prematura del tripsinógeno por una regulación positiva del factor nuclear kappa beta. Otras enzimas pancreáticas como fosfolipasa, quimiotripsina y elastasa también son activadas por la tripsina. La tripsina también activa otras cascadas como la del complemento, cinina-calicreína, la coagulación y la fibrinólisis. La liberación dentro del tejido pancreático, origina una autodigestión y crea un círculo vicioso.

La destrucción se extiende no solo en el páncreas, también en el tejido peripancreático. También se ha demostrado que la tripsina tiene un rol en la estimulación de citocinas que interactúan con macrófagos que se encuentran tanto en la circulación como en el páncreas. Se plantea desde hace 15 años que citocinas proinflamatorias están sobreproducidas en la pancreatitis aguda, provocando las manifestaciones sistémicas y los cambios fisiopatológicos de la enfermedad. Las citocinas regulan positivamente las moléculas de adhesión dentro del páncreas, así como de órganos distantes, lo que desencadena una cascada de eventos en las que se incluyen la migración leucocitaria, producción de fosfolipasa A2, activación del complemento, degranulación de neutrófilos, producción de radicales de oxígeno y óxido nítrico.



### *Mecanismos causa-específicos de pancreatitis aguda.*

En cuanto a la pancreatitis biliar parece ser relacionada al reflujo de bilis dentro del conducto pancreático dado por la obstrucción transitoria de la ámpula de Váter durante la migración de litos sobre todo de tamaño pequeños, o debido a un aumento de la presión del conducto pancreático dado por edema de la ámpula o lito impactado. El aumento de la presión de conducto pancreático altera la permeabilidad de la membrana y produce activación enzimática prematura y producción de citocinas por las células acinares probablemente por medio de vías de señales de transducción oxidantes-activadas.

La fisiopatología de la pancreatitis por alcohol no está totalmente aclarada. Se produce posterior a un periodo largo de exposición considerable a alcohol, no después de una ingesta exagerada única. Se postula que la ingestión de alcohol causa un incremento en la presión intraductal, aumento de permeabilidad capilar y un efecto tóxico directo hacia las células acinares mediante el acetaldehído. El alcohol potencia los efectos de la colecistocinina en la activación de factor nuclear kappa beta. Experimentalmente el alcohol provoca en membrana basolateral (mediado por colecistoquinina) una exocitosis aberrante de gránulos de zimógeno hacia el espacio intersticial, dando lugar a la producción de citocinas y la inflamación pancreática.

La pancreatitis aguda inducida por triglicéridos rara vez ocurre cuando la concentración de triglicéridos es menor de 20 mmol/L cuando la concentración es de 2-10 mmol/L es un epifenómeno más que la causa. La concentración alta de triglicéridos hace que aparezcan quilomicrones en el flujo sanguíneo, estas partículas ricas en lípidos impiden el flujo circulatorio en el lecho capilar pancreático. La isquemia resultante de las células acinares probablemente conduce a activación celular así como disrupción vascular y puede exponer los quilomicrones a la lipasa pancreática. La lipasa libera ácidos grasos de los triglicéridos dentro de los capilares pancreáticos. Esta liberación de ácidos grasos

aunada a la activación de células acinares mediados por la isquemia, hace que se produzcan citocinas y recluten células inflamatorias dentro del páncreas.

La hipercalcemia puede producir pancreatitis debido a la deposición de calcio dentro del conducto pancreático además el calcio puede producir activación del tripsinógeno dentro del parénquima pancreático. Aunque la baja incidencia de pancreatitis en pacientes con hipercalcemia crónica indica que influyen otros factores.<sup>4</sup>

Pancreatitis inducida por drogas: puede que también sea multifactorial. A veces resulta de una reacción idiosincrática (6 – mercaptopurina, aminosalicilatos) o producida por efectos tóxicos directos (diuréticos y sulfonamidas). En cuanto a la pancreatitis por IECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) es por angioedema de la glándula.<sup>4</sup> En el cuadro 1 se muestran las causas de pancreatitis.

**Obstructiva:** Lodo o litiasis biliar, tumor pancreático o ampular, coledococelo, páncreas anular, páncreas *divisum*, pancreatitis crónica, disfunción del esfínter de Oddi, divertículo duodenal.

**Tóxica:** Alcohol, alacranismo, insecticidas organofosforados.

**Medicamentos clase I:** Asparaginasa, pentamidina, azatioprina, esteroides, citarabina, TMP/MX, didanosina, furosemida, sulfasalazina, mesalazina, sulindaco, mercaptopurina, tetraciclina, opioides, ácido valpróico, estrógenos.

**Medicamentos clase II:** Paracetamol, hidroclorotiazida, carbamacepina, interferón, cisplatino, lamivudina, octréotida, enalapril, eritromicina, rifampicina.

**Postquirúrgica:** CPRE, cirugía abdominal o cardíaca.

**Infección bacteriana:** *Mycoplasma*, *Legionella*, *Leptospira*, *Salmonella*.

**Infección viral:** Parotiditis, hepatitis B, citomegalovirus, herpes virus, VIH, *Coxsackie*.

**Infección parasitaria:** *Ascaris*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*.

**Metabólica:** hipercalcemia, Hipertrigliceridemia.

**Autoinmune:** Lupus, síndrome de Sjörgren.

**Otros:** Embarazo, isquemia, ejercicio vigoroso, trauma, genética.

**Idiopática**

Cuadro 1. Etiología de la pancreatitis aguda. Modificado de Ledesma H, Arias A.

## EPIDEMIOLOGÍA.

La pancreatitis aguda es una enfermedad que cuya incidencia ha ido en aumento. La edad media del primer cuadro es en la sexta década de la vida. Esto puede explicarse por el aumento en la incidencia de litiasis vesicular en mujeres mayores de 60 años. A nivel mundial las causas más comunes son litiasis vesicular (11-56%), alcohólica (3-66%) e idiopática (8-44%). Aunque en la mayoría de las pancreatitis idiopáticas se encuentra microlitiasis. La pancreatitis por litiasis vesicular fue más común en mujeres, pancreatitis alcohólica en hombres y la Idiopática es igual en ambos sexos. Una de las explicaciones del aumento en la incidencia es la toma de enzimas pancreáticas de rutina en pacientes con dolor abdominal que llegan a urgencias, también por el aumento en la prevalencia de litiasis vesicular y obesidad. En México la pancreatitis fue la decimoséptima causa de mortalidad, siendo en un 49% de origen biliar, 37% alcohólica y por medicamentos de 1.4 a 2%.<sup>5, 6</sup>

## CUADRO CLÍNICO.

Dolor abdominal, náusea y vómito son los síntomas predominantes de la pancreatitis. Típicamente el dolor es localizado en el epigastrio aunque puede envolver los dos cuadrantes superiores o la parte baja del tórax. Puede haber compromiso pleural (dolor pleurítico) y sentir dolor en alguno de los hombros. Los pacientes refieren sensación de dolor transfixivo (cuchillo) iniciado en el epigastrio e irradiado hacia la espalda. El inicio del dolor es abrupto. Usualmente el dolor disminuye adoptando la posición en gatillo. La náusea y el vómito puede incluso persistir aunque se descomprima el estómago con sonda nasogástrica. Puede haber ansiedad, fiebre, esta última por la liberación de factores proinflamatorios. Si hay deshidratación puede haber hipotensión o taquicardia. Se puede presentar derrame pleural más frecuentemente en hemitórax izquierdo. Los pacientes con

pancreatitis severa pueden desarrollar síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. Puede haber ictericia. El íleo también puede estar presente al momento del ingreso. Se puede encontrar aumento de volumen en epigástrico que traduce gran cantidad de inflamación pancreática o de sus tejidos circundantes. La equimosis en los flancos (signo de Gray Turner) o periumbilical (signo de Cullen) se pueden encontrar cuando hay hemorragia retroperitoneal.<sup>7</sup>

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Para el diagnóstico de pancreatitis aguda se requiere que se cumplan al menos dos de los siguientes criterios:

- Dolor abdominal consistente con pancreatitis aguda (inicio agudo, persistente, epigástrico, muchas veces irradiado hacia espalda).
- Niveles de enzimas ya sea amilasa o lipasa pancreáticas elevadas al menos tres veces el límite superior normal.
- Hallazgos característicos de pancreatitis mediante imagenología: tomografía computarizada, resonancia magnética o ultrasonido.<sup>8</sup>

## ESTADIFICACIÓN.

A lo largo del tiempo se han diseñado múltiples sistemas o escalas de clasificación de severidad de la pancreatitis aguda. Siendo las más comúnmente utilizadas:

**La clasificación de Ranson (1974):** tiene 11 parámetros: edad, cuenta de leucocitos en sangre, deshidrogenasa láctica (DHL), TGO, glucosa, calcio, descenso del hematocrito, déficit de base, urea, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), secuestro de líquidos.

**Clasificación de Glasgow (1978):** Incluye 8 factores: cuenta de leucocitos en sangre, glucosa, urea, PaO<sub>2</sub>, calcio, DHL, transaminasas, albumina.

**APACHE II (1985):** Incluye 12 factores: temperatura, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, PaO<sub>2</sub>, pH arterial, sodio sérico, potasio sérico, Creatinina sérica, hematocrito, cuenta leucocitaria, escala de coma de Glasgow. En 1996 se agregó la obesidad a esta clasificación APACHE-O.

**Balthazar (1985):** Clasifica los hallazgos tomográficos: a= normal, b=edema focal o difuso de páncreas, c= inflamación del páncreas y de la grasa peripancreática, d= una colección peripancreática, e= dos o más colecciones peripancreáticas o gas; dando de 0 a 4 puntos.

**CTIS (Índice de severidad por tomografía computarizada)** surgió en 1990 cuando se agregaron los hallazgos al administrar contraste IV (grado de necrosis de hasta 30%, 50%, más de 50%, dando adicionalmente 2, 4 o 6 puntos respectivamente. Sumado a los puntos obtenidos por Balthazar).

**BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis)** la cual incluye BUN (nitrógeno ureico), alteración en el estado de consciencia, SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), edad, y derrame pleural.

Existen factores que por sí solos son de mal pronóstico: IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, derrame pleural, creatinina sérica mayor de 2 mg/dL, hematocrito mayor de 44%, proteína C reactiva (PCR) mayor de 150 mg/dL, edad mayor de 65 años, cuenta leucocitaria mayor de 13 k/uL, albúmina menor de 2.5 mg/dL, calcio menor de 8.5 mg/dL. Otros reactantes de fase aguda han sido Amiloide A, fosfolipasa A2, elastasa polimorfonuclear, citocinas (IL 6, IL 8, IL 10) tripsina, antitripsina, péptido

activador de tripsinógeno, péptido activador de carboxipeptidasas, beta 2 microglobulina, procalcitonina.<sup>9</sup>

En cuanto a las escalas anteriores la más efectiva para predecir mortalidad es la de Ranson pero el inconveniente importante es esperar hasta las 48 horas para completar la evaluación, por lo cual se diseñó el BISAP que es más rápido e inclusive con menor número de pruebas que el APACHE II y prácticamente se obtiene al ingreso del paciente.<sup>10, 11</sup>

Finalmente desde la reunión de Atlanta en 1992, cuando se clasificó a la pancreatitis aguda como leve cuando se tienen valores de Ranson <3, APACHE II <8, Balthazar A, B y C y actualmente BISAP <3; severa, definida cuando la escala de Ranson es igual o mayor de 3, la escala de APACHE II es mayor o igual a 8, Balthazar D y E, exista falla orgánica múltiple persistente o necrosis pancreática. Se reporta que el 80 a 85% de las pancreatitis se comporta como leve y del 15 al 20% en forma grave.<sup>3</sup>

**En la última revisión de los criterios de Atlanta en el 2012.** Se clasificó a las pancreatitis en leve, moderadamente severa y severa, definidas como:

- *Pancreatitis aguda leve*; Ausencia de falla orgánica, ausencia de complicaciones locales.
- *Pancreatitis moderadamente severa*; presencia de complicaciones locales y/o falla orgánica transitoria (duración menor de 48 horas).
- *Pancreatitis aguda severa*; falla orgánica persistente por más de 48 horas.<sup>12</sup>

## MANEJO DE LA PANCREATITIS AGUDA

Tradicionalmente el manejo de la pancreatitis aguda consiste en tres elementos básicos: reanimación hídrica, analgesia y reposo intestinal.

**A) Reanimación hídrica:** Debido a que en la pancreatitis aguda hay liberación de citocinas y otros mediadores bioquímicos de inflamación, se provoca una vasodilatación y depleción del volumen intravascular, así como disminución en la perfusión orgánica. Debe haber una adecuada hidratación sobre todo en las primeras 24 horas. Si no se llega a un estado conveniente de hidratación se asocia con elevada morbilidad (desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, necrosis pancreática, falla orgánica), también aumenta la mortalidad. Si no hay una adecuada perfusión intestinal y pancreática se promueve la translocación bacteriana con mayor riesgo de infección. El protocolo de hidratación es iniciar con 250-300 ml de solución intravenoso (IV) por hora o lo suficiente para mantener un gasto urinario por arriba de 0.5 ml/k/h. Esta reanimación debe ser ajustada en base a la edad del paciente, peso, examen físico, comorbilidades como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica. El uso de solución Ringer Lactato o Hartman es superior a la solución salina para prevenir síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>12,13</sup>

**B) Analgesia:** El páncreas recibe inervación simpática, parasimpática y sensorial. Casi toda la inervación aferente viaja con el sistema simpático, recorriendo el plexo celíaco hasta llegar a las células del asta dorsal de T5 a T12. Casi toda la inervación sensorial proviene del sistema esplácnico izquierdo y aunque también es inervado por el vago, este no parece mediar en la transmisión del dolor en la pancreatitis. En contraste con el sistema nervioso somático, en el visceral no existe distinción precisa entre receptores sensoriales nociceptivos y no nociceptivos y al parecer, cuanto más intenso, más receptores recluta el estímulo, más se transforma este de inocuo a nocivo, por suma central en la médula.

*Analgésicos de acción periférica.* Desde el punto de vista práctico, de todos los posibles fármacos que podrían emplearse por vía intravenosa en los receptores periféricos para inhibir la transmisión de la sensación dolorosa en la pancreatitis aguda, inhibidores de la síntesis de mediadores procedentes del ácido araquidónico: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides, capsaicina, inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, los más empleados en la clínica son los AINES. Hablando de los AINES su eficacia analgésica no guarda relación con su efecto antiinflamatoria y prácticamente solo está indicado un fármaco de este grupo en el tratamiento analgésico de la pancreatitis: el metamizol a dosis de 2 gramos cada 6-8 horas por vía IV o intramuscular (IM). A dosis de 2 gramos se alcanzan ya los efectos máximos, comparables a dosis bajas de opiáceos (6-8 mg de morfina), produce menor agresión a la mucosa gástrica que otros AINES y tiene una ligera acción relajante del musculo liso. No obstante, su acción analgésica no es lo suficientemente potente cuando el dolor es intenso y deberá en estos casos asociarse a opiáceos menores o sedantes, que potencien su acción. No parece que haya sitio para algún otro AINES en la analgesia de la pancreatitis aguda aunque podría utilizarse el ketorolaco, que tiene una mayor acción analgésica que antiinflamatoria, con los mismos problemas que el metamizol: bajo techo terapéutico (30 mg de ketorolaco por vía intramuscular tienen una eficacia comparable a la de 10 mg de morfina, pero ya no aumenta si se incrementa la dosis). La posología del ketorolaco en la pancreatitis aguda es de 0.5 –1 mg/kg en bolo seguido de 0.25 –0.5 mg/kg por vía IV hasta cada 6 horas

*Analgésicos de acción central (opiáceos):* Desde el punto de vista clínico, se distinguen varios tipos en función de su acción sobre los diferentes receptores opiáceos: agonistas puros, que actúan fundamentalmente sobre los receptores  $\mu$  y cuyo prototipo es la morfina; los agonistas–antagonistas, que actúan fundamentalmente sobre los receptores  $k$  y son agonistas  $\mu$  débiles o incluso antagonistas de este receptor; los agonistas parciales, que actúan sobre receptores  $\mu$  pero con menor eficacia su representante típico es la buprenorfina; y

finalmente los antagonistas, cuyo prototipo es la naloxona. Los opiáceos más utilizados para el tratamiento analgésico de las pancreatitis Agudas son: la morfina, buprenorfina y el tramadol.

Morfina: Es el opiáceo más versátil utilizado para el tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico. Por vía intravenosa se alcanza con rapidez el máximo efecto analgésico, con una duración de 2-3 horas. Por ello, cuando se desea que el efecto continúe, suele emplearse la infusión continua. Posología: 5 –10 mg cada 4-6 horas intravenoso, o bien infusión continua.

Buprenorfina: Es un agonista parcial que puede utilizarse por vía parenteral o transdérmica en la pancreatitis aguda, aunque esta última vía es poco frecuente dado su inicio lento de acción. A dosis de 0.4 mg produce una analgesia similar a 10 mg de morfina. Por su efecto de larga duración, puede administrarse a intervalos mayores que los de la morfina (cada 6 –8 horas). Posología: 0.3 –0.6 mg IM o IV cada 6 –8 horas.<sup>14</sup>

Tramadol: Se trata de un opiáceo menor, con una baja afinidad sobre prácticamente todos los receptores opiáceos, su poder analgésico es de 5 –10 veces menor que la morfina. Deprime menos la actividad respiratoria que la morfina, probablemente porque también es menos potente. Produce con cierta facilidad náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, taquicardia, e irritabilidad. En general, puede utilizarse cuando el dolor sea menos intenso, solo o acompañado de AINES. Posología: 100 –150 mg cada 6-8horas vía IV.

Existe siempre la polémica del efecto de los opiáceos sobre la presión en las vías biliares en la analgesia de la pancreatitis afectando sobre el tono del esfínter de Oddi, lo que conlleva un aumento de la presión en la vía biliar. Todos los agonistas opiáceos ocasionan este aumento de la presión en vías biliares, es un efecto dependiente de la dosis, de las concentraciones plasmáticas del opiáceo y mediado al parecer por el receptor  $\mu$ , no obstante, su importancia clínica no se conoce. De hecho, publicaciones recientes siguen recomendando su utilización. En inyecciones únicas, el aumento de la presión de las vías biliares ha

demostrado ser efímero, de unos pocos minutos. Empleando mediciones ecográficas seriadas, no se han podido encontrar cambios significativos en el diámetro y presión de las vías biliares tras la inyección de opiáceos.

La medición del dolor se realiza mediante escalas visuales (EVA) que se representan en números, donde 0 es no dolor, 5 dolor moderado y 10 el peor dolor. (Figura 1).

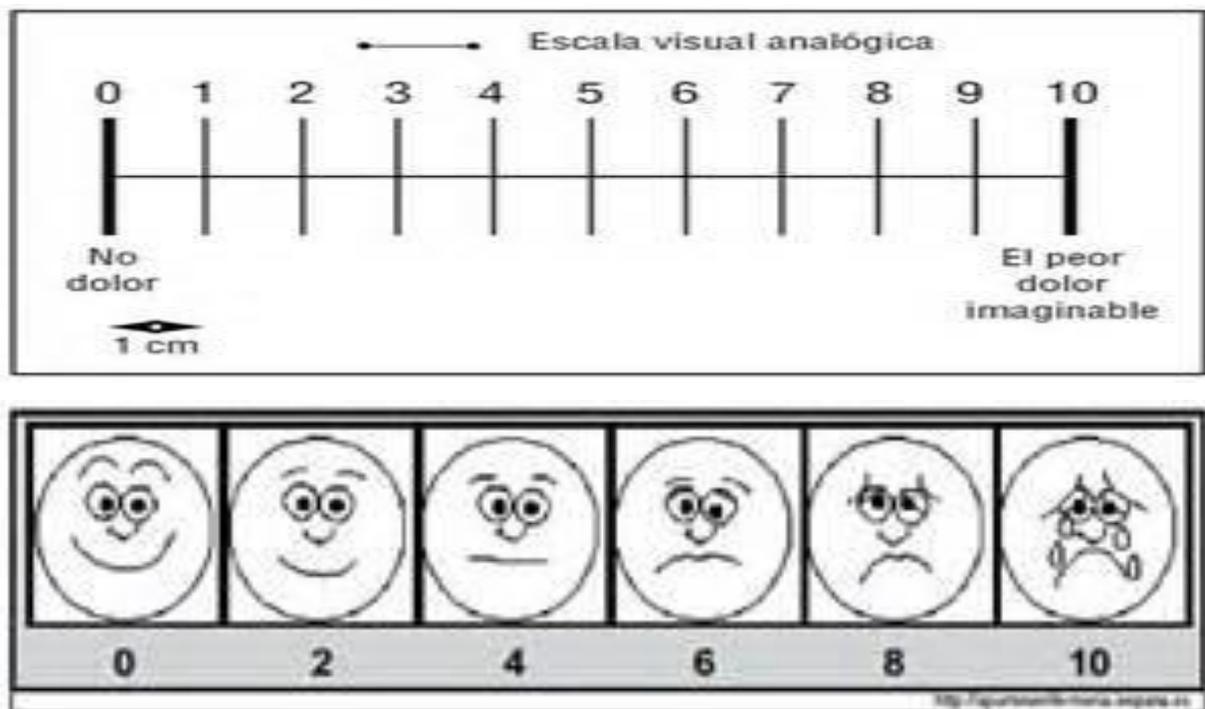


Figura 1. Escala Visual Análoga del Dolor.

#### PROTOCOLO DE ANALGESIA SUGERIDO EN PANCREATITIS

En dolor leve a moderado iniciar metamizol (1 a 2g IV cada 6horas) y/o ketorolaco 30mg IV cada 6 horas. Si persiste el dolor agregar tramadol 25 mg IV en bolo y 200mg en 250ml de salino para 24 horas en infusión. <sup>14, 15</sup>

**C) Reposo intestinal contra alimentación:** En la pancreatitis aguda tradicionalmente una parte esencial en el tratamiento es el ayuno. El concepto de reposo pancreático, asume que esto reduce la inflamación, disminuye el dolor, la secreción enzimática hacia parénquima y el tejido peripancreático. Sin embargo, este concepto no tomó en cuenta la persistencia de la secreción exócrina pancreática basal. De los tres componentes de la secreción de páncreas (enzimas, jugo pancreático y bicarbonato), solo la producción de enzimas es responsable de la autodigestión de la glándula y la perpetuación del proceso inflamatorio. El reposo pancreático también se basa en la suposición de que durante la pancreatitis aguda el órgano es todavía un secretor de enzimas activadas una vez que se estimula, sin embargo, estudios recientes han demostrado que la secreción pancreática exocrina en respuesta a la estimulación de colecistocinina se encuentra abolida. Tres estudios clínicos controlados mostraron que existe una insuficiencia pancreática exócrina en los pacientes que se recuperan de una pancreatitis aguda, sobre todo cuando es severa y se correlaciona con el grado de necrosis pancreática. Otro estudio demostró que la secreción de tripsina en la pancreatitis aguda, especialmente con necrosis, se suprimió de forma significativa en comparación con los individuos sanos. Por lo tanto una explicación probable para la ausencia de exacerbación de la enfermedad cuando se inicia la nutrición enteral, es que el páncreas se vuelve menos sensible a la estimulación durante un cuadro de pancreatitis aguda y por lo tanto resulta factible la administración de nutrimentos en la vía digestiva proximal.<sup>16</sup>

Eckerwall y colaboradores (2007), describen el inicio de alimentación enteral en pancreatitis aguda biliar leve, en cuanto el paciente tuviera apetito, comparado con el manejo estándar (inicio de alimentación hasta que hubiera retorno de enzimas pancreáticas a niveles normales). Todos los pacientes fueron monitorizados en cuanto la administración de líquidos, ingesta de alimentos, gasto urinario, síntomas gastrointestinales y dolor (mediante una escala

visual análoga), sin que existieran diferencias en cuanto a los marcadores de respuesta inflamatoria entre el grupo de pacientes con inicio de alimentación temprana en comparación al grupo de inicio tardío. Observando de manera adicional, que los pacientes con alimentación temprana requirieron menos líquidos IV, alcanzando diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), además de permitir un menor número de días en ayuno en el grupo de alimentación temprana. No hubo diferencia en cuanto a síntomas gastrointestinales o dolor después de iniciar la alimentación ( $p > 0.3$ ). El tiempo de hospitalización fue de 4 días en el grupo de alimentación temprana contra 6 días en el grupo control ( $p = 0.047$ ).<sup>17</sup>

Teich y colaboradores en Alemania (2010), realizaron otro estudio en el que comparaban un grupo en el cual se había controlado el dolor y se iniciaba la alimentación en pancreatitis aguda biliar leve (grupo PAT). Contra otro en el cual se iniciaba alimentación en cuanto la lipasa regresara a valores normales (grupo LIP). No hubo diferencias en cuanto al dolor, medido mediante escala visual análoga, posterior a la primera ingesta de alimentos entre ambos grupos (PAT 3.14, LIP 2.85 ( $p = 0.59$ )). El tiempo de hospitalización fue menor en el grupo PAT, 7 días (Rango de intercuantiles IQR 5.0-10.5 días) comparados con el grupo LIP que fue de 8 días (IQR 5.75-12.0) con valor de  $p = 0.3$ . Se midió PCR posterior al inicio de dieta a cada grupo y no hubo diferencias posterior a haber iniciado alimentación ( $p = 0.3$ ). El tiempo entre la admisión y el inicio de dieta fue de 2 días para el grupo PAT y 3 días para el grupo LIP.<sup>18</sup>

Juan Li en China y Reino Unido (2012), comparó el inicio de alimentación enteral por vía oral en pancreatitis aguda biliar leve en cuanto el paciente se sentía con hambre (grupo de alimentación temprana), contra un grupo control en el cual se iniciaba la alimentación de manera tradicional (normalización de valores de laboratorio y remisión del dolor). No hubo serios eventos adversos durante el estudio en ninguno de los 2 grupos, el tiempo que se mantuvieron en ayuno fue menor en el grupo de alimentación temprana (4.5 días contra 6.7 días,  $p < 0.05$ ),

el tiempo de hospitalización fue menor en el grupo de alimentación temprana (6.8 días contra 10.4 días  $p < 0.01$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la reaparición de dolor abdominal, distensión y síntomas gastrointestinales. Este estudio apoya la idea que la alimentación puede ser iniciada tan pronto el paciente tenga apetito.<sup>19</sup>

Mendes, en Brasil (2010) Se enfocó a evaluar las diferencias entre tres tipos de dietas: líquidos claros, dieta blanda y dieta sólida completa. En conjunto el equipo médico decidió cuando se iniciaría la dieta en base a que los pacientes no tuvieran dolor abdominal, náusea, vómito, dolor a la palpación, pero que tuvieran peristaltismo normal y demás que refirieran hambre. Se aleatorizaron hacia uno de los tres tipos de dieta. Se encontró que la reactivación del dolor no dependía del tipo de alimentación recibida. En general hubo un 19% de reactivación del dolor en los tres grupos posterior a iniciar el aporte por vía oral, sin diferencias de acuerdo al tipo de dieta recibida. En el grupo de pacientes que recibieron dieta sólida completa, fue posible lograr la adecuación nutricional más tempranamente, en comparación al grupo de pacientes con dieta líquida, permitiendo adicionalmente una estancia hospitalaria menor en el caso de no haber existido reactivación del dolor (12.1 días contra 6.9,  $p = 0.0001$ ). El tiempo promedio desde el inicio del dolor al momento que se iniciaba la dieta fue de 3.5 días (similar en los 3 grupos). El estudio concluye que no existe diferencia respecto a la posibilidad de reactivación del dolor en base al tipo de dieta recibida.<sup>20</sup>

En cuanto a los efectos inmunomoduladores de la nutrición enteral temprana en la pancreatitis severa determinada por criterios de Ranson y APACHE II, Bakker en 2011, comparó el inicio de alimentación enteral en las primeras 24 horas contra pacientes en los que se iniciaba después de 72 horas de manejo. La administración se realizó a través de vía oral complementada con aporte por sonda nasoyeyunal en ambos grupos. Hubo diferencia a favor del grupo de alimentación temprana en cuanto a la morbilidad, en términos de menor

número de procesos infecciosos (bacteriemia, neumonía y necrosis pancreática infectada), 39% contra 22%, también existió una discreta disminución en la mortalidad en el grupo de alimentación temprana.<sup>21, 22</sup>

Todo lo anterior ha contribuido a que haya modificaciones en las nuevas guías. En el 2013 El Colegio Americano de Gastroenterología recomienda en su guía que el inicio de alimentación en pancreatitis aguda leve definida mediante la revisión de criterios de Atlanta 2012, se puede iniciar inmediatamente si no hay vómito y el dolor se ha resuelto. Se puede utilizar dieta sólida baja en grasas, la cual parece ser tan segura como los líquidos claros. En pancreatitis severa se recomienda iniciar nutrición enteral temprana para prevenir complicaciones infecciosas. En esta nueva guía se debe de tomar en cuenta la falla orgánica múltiple (FOM) definida como la presencia de 2 o más puntos en la escala modificada para FOM de Marshall (cuadro 2).<sup>12, 23</sup>

ESCALA MODIFICADA DE MARSHALL PARA FALLA ÓRGANICA					
PUNTAJE					
SISTEMA	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
RENAL (Cr mg/dL)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
CARDIOVASCULAR TA SISTOLICA mmHg	>90	>90 con respuesta a líquidos	<90 sin respuesta a líquidos	<90, pH <7.3	<90, pH <7.2

Cuadro 2. Escala modificada de Marshall para falla orgánica múltiple.

Otra guía del 2013 es de la Asociación Internacional de Pancreatología y la Asociación Americana de Páncreas, donde recomienda que se puede iniciar la nutrición vía oral cuando el dolor abdominal ha disminuido y los marcadores

inflamatorios hayan mejorado, haciendo énfasis en que no es necesario esperar hasta que haya desaparecido completamente el dolor ni tampoco que los valores de laboratorio estén completamente normales. Tampoco es necesaria la normalización de valores de lipasa para iniciar la dieta. Se puede iniciar la alimentación con dieta sólida completa sin necesidad que primero sean líquidos claros o dieta blanda.<sup>23</sup>

La guía mexicana recomienda, en pancreatitis leve o moderada, que la alimentación por vía oral podrá iniciarse ante la ausencia de náusea, vómito y la mejoría del dolor abdominal.

También surgió una nueva clasificación de severidad multidisciplinaria de pancreatitis aguda basada en severidad (cuadro 3) donde más que complicaciones locales hacen referencia a la necrosis pancreática así como a la FOM ya mencionada.<sup>24, 25</sup>

	PA leve	PA moderada	PA grave	PA crítica
Necrosis (peri) pancreática	No	Estéril	Infectada	Infectada
	y	y/o	o	y
Insuficiencia o fallo orgánico	No	Transitorio	Persistente	Persistente

PA: pancreatitis aguda.

Cuadro 3. Clasificación multidisciplinaria de pancreatitis aguda basada en severidad<sup>24</sup>

A grandes rasgos, la fisiopatogenia de la pancreatitis es debida a la activación prematura de las enzimas digestivas seguida de una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas.<sup>26,27</sup> En la pancreatitis aguda, el manejo inicial incluye la administración de soluciones parenterales, analgesia y ayuno, que prácticamente es “poner al páncreas a descansar”. La indicación del ayuno está fundamentada en que la presencia de comida en el duodeno estimula la liberación de colecistocinina que a su vez estimula la secreción de enzimas pancreáticas. En el inicio de la pancreatitis aguda, la activación prematura de



enzimas proteolíticas, como el tripsinógeno, dentro de las células acinares, podría conducir a la autodigestión y que por lo tanto se cree que causa y exacerba el daño tisular.<sup>28, 29</sup> No obstante, ha sido demostrado, tanto experimentalmente como en humanos, que la secreción de jugo pancreático y tripsina están disminuidos durante la pancreatitis aguda.<sup>30, 31</sup>

En la pancreatitis aguda leve, el manejo actual ha sido el ayuno hasta cumplir las 48 horas de manejo inicial, y en algunos casos, como lo menciona la literatura, hasta que desaparezca el dolor y/o los niveles séricos de los marcadores inflamatorios y enzimas pancreáticas disminuyan. Sin embargo, está reportado que el ayuno causa atrofia de la mucosa intestinal, sobrecrecimiento bacteriano y disminuye la secreción de inmunoglobulina A en la luz intestinal.<sup>12, 32, 33</sup> La alimentación enteral estimula el funcionamiento normal de la mucosa intestinal y es la principal vía para la administración de nutrientes siempre que ésta sea posible.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La pancreatitis aguda es una patología frecuente en nuestro medio, en nuestro hospital, tenemos una base de datos de más de 150 pacientes en los últimos dos años, siendo el origen biliar, la etiología de mayor frecuencia (en más del 80%).

El protocolo general de manejo continúa siendo la reanimación hídrica, analgesia y el ayuno temporal, y finalmente en el paciente con etiología biliar, completar el tratamiento con colecistectomía temprana o antes de su egreso, para evitar complicaciones, como recurrencia, lo que nos lleva a estancias hospitalarias desde 4 hasta 10 días, representando un mayor riesgo de morbilidad así como mayores costos para las instituciones y para el paciente.

Las guías actuales mencionan que se puede iniciar la alimentación en cuanto el paciente refiera hambre, se tenga disminución del dolor y estén controlados los parámetros de respuesta inflamatoria, sin embargo, no se menciona un tiempo “especifico” para el inicio de ésta.



## **HIPÓTESIS.**

La alimentación oral inmediata es bien tolerada y no hay diferencia en la reactivación de la pancreatitis en comparación con la alimentación temprana (posterior a 48 horas).



## **OBJETIVOS.**

### **PRINCIPAL:**

Determinar la tolerancia de la alimentación inmediata, a las 8 horas posteriores al inicio del manejo, en el paciente con pancreatitis aguda biliar leve.

### **ESPECÍFICOS:**

- Determinar el porcentaje de reactivación de la enfermedad con la alimentación inmediata.
- Determinar si los marcadores inflamatorios bioquímicos (PCR y Leucocitos) disminuyen con la alimentación inmediata.
- Determinar el porcentaje de pacientes que reúnen criterios para realimentación a las 8 horas de su ingreso.
- Determinar si con la alimentación inmediata disminuye el tiempo de resolución de la enfermedad.



## SUJETOS Y MÉTODOS.

### DISEÑO DE ESTUDIO

- Tipo de investigación: Experimental.
- Tipo de diseño: Ensayo Clínico Controlado.
- Características del estudio: Experimental, longitudinal, prospectivo.
- Aleatorización: Números aleatorios generados por computadora. Paquete R estratos de 4.
- Grupos de estudio:
  - Pacientes con Pancreatitis Aguda Leve de origen Biliar con manejo tradicional, inicio de alimentación a las 48 horas.
  - Pacientes con Pancreatitis Aguda Leve de origen Biliar con inicio de alimentación inmediata a las 8 horas de inicio del manejo.

### METODOLOGIA

- Lugar: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Muestra: Por conveniencia, pacientes recolectados en el periodo de septiembre 2013 a septiembre 2015.



## CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes con diagnóstico de Pancreatitis Aguda Leve.
- Pacientes que acepten entrar al protocolo.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes manejados en otra institución.
- Pacientes con diagnóstico de pancreatitis de etiología NO biliar.
- Pacientes con cardiopatías o neumopatías.
- Pacientes con falla orgánica.
- Pacientes con embarazo.
- Pacientes con colangitis.
- Pacientes que presenten Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

- Falla al seguimiento por cuestiones técnicas.

## PLAN DE TRABAJO

Al ingresar un paciente al servicio de urgencias con un cuadro clínico sugestivo de pancreatitis (dolor intenso en epigástrico transfixivo a dorso o irradiado en hemicinturón a hipocondrio izquierdo que disminuye en posición antiálgica de gatillo, náusea y vómito), se toman los estudios de laboratorio para corroborar el diagnóstico (con valores mayor de 3 veces el límite superior normal de amilasa o lipasa séricas), y se realiza ultrasonido hepático y de vía biliar; con criterios positivos de pancreatitis que son: al contar con 2 de 3 datos positivos entre cuadro clínico, laboratorio e imagen se corrobora el diagnóstico, además se

utilizó el ultrasonido para evaluar la vesícula y vía biliar, si hay cálculos, dilatación, etc. y determinar la etiología, posteriormente se completan estudios para estadificar la enfermedad, usando las escalas de Ranson, Apache II y BISAP. Se toma PCR como un marcador de bioquímico de respuesta inflamatoria sistémica. Ya con diagnóstico de Pancreatitis Aguda leve de origen Biliar se incluyen al protocolo.

En todos los pacientes se inició el mismo esquema de hidratación (250ml/hr solución Hartmann), inhibidor de bomba de protones y analgésico (metamizol 1gr IV cada 8 hs). A las 8 horas de manejo, los pacientes se aleatorizaron, se tomó el peso y se calculó los requerimientos basales (25Kcal/Kg de peso). Quedando divididos en dos grupos:

- Grupo alimentación temprana: Se mantendrá en observación y ayuno por 48 horas, para enseguida iniciar con alimentación por vía oral con Enterex® y valorar.
- Grupo de alimentación inmediata: Se iniciará la vía oral con Enterex® a partir de las primeras 8 horas de inicio del manejo, según sus requerimientos, se calcularán las latas de Enterex al día y se dividieron en tres tomas al día. Se toma como Fallo al tratamiento, aquellos pacientes que presenten o aumente el dolor, náusea y vómito.

Se tomaron las características basales antes de iniciar la dieta, se evaluó EVA de inicio, a las 8 y 48 horas, así como Fallo a la alimentación a las 0, 8 horas y 48 horas. Se completó Ranson a las 48 horas, se midieron leucocitos a las 0 y 48 horas así como la PCR y datos de respuesta inflamatoria sistémica. Se analizó el tiempo en el que el paciente toleró dieta, el tiempo en el que sometido a algún procedimiento de tipo resolutivo (CPRE y/o Colectomía) y la estancia intrahospitalaria en ambos grupos.



Con la finalidad de homogenizar la intervención nutricia y reducir la posibilidad de variabilidad en la disponibilidad de sustratos nutricios debidas a causas ajenas al investigador, se estandarizó la composición de la dieta recibida mediante el empleo de formula polimérica estándar comercial (Enterex Diabetic®, Pisa Farmacéutica)

Se tomo como término de la enfermedad en cuanto el paciente tolero la dieta y no presento S. R. I. S. ni dolor.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó el análisis de datos con el paquete estadístico JMP versión 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Se realizó el análisis estadístico de cada variable con medidas de tendencia central y dispersión, Las variables con distribución normal se expresan como media y desviación estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentaje y distribución de frecuencia. Se realizó análisis con prueba de T de Student para variables numéricas con distribución normal. Las variables categóricas fueron analizadas con Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.

Se tomó como significancia estadística una  $p$  menor a 0.05.



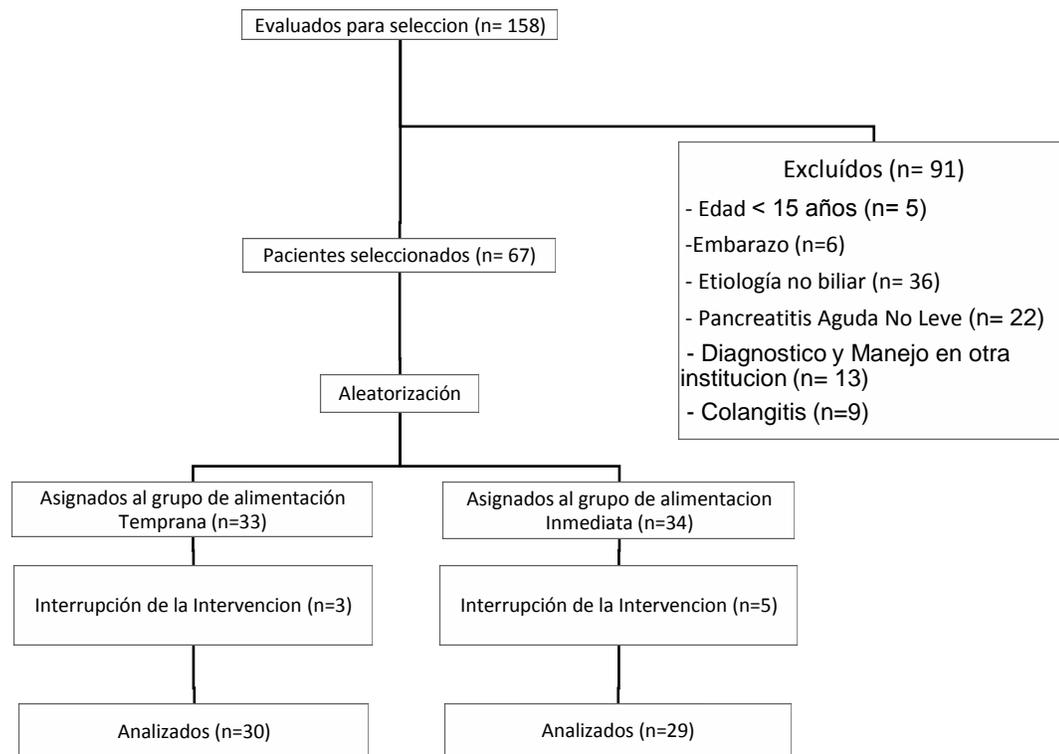
## **ÉTICA.**

Es una investigación con mínimos riesgos para el paciente, sustentado en guías actuales de manejo. Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes, en donde se proporcionó la información necesaria acerca del tipo de estudio y sus implicaciones, tratando de ser mesurados para no crear sesgos.

Formatos de consentimiento informado y aprobación por el comité de ética en anexos 2 y 3 respectivamente.

## RESULTADOS

Un total de treinta pacientes en el grupo de alimentación temprana y veintinueve pacientes en el grupo de alimentación inmediata completaron el protocolo de estudio. Ningún paciente desarrollo pancreatitis severa de acuerdo a lo criterios de Atlanta. En la grafica 3 se muestra un diagrama del proceso de selección y análisis.



Grafica 2. Reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis.

Al incluir a los pacientes, los grupos fueron comparados con respecto a sus características clínicas como edad, sexo, niveles de amilasa sérica, leucocitos y PCR, sin presentar diferencia estadística en ambos grupos. A continuación se muestran las características basales de los pacientes (cuadro 4)

	Alimentación Temprana (n=30)	Alimentación Inmediata (n=29)	P
<b>Edad (años)</b>	38 (18-89)	37 (20-49)	<b>0.946</b>
<b>Sexo (m:f)</b>	5:15	3:26	<b>0.302</b>
<b>IMC</b>	26.96 ± 4.15	26.35 ± 4.41	<b>0.586</b>
<b>Inicio de síntomas (h)</b>	44.4 (4-144)	31.10 (4-96)	<b>0.172</b>
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/uL)</b>	8.9 ± 4.3	8.3 ± 3.99	<b>0.547</b>
<b>Amilasa (U/L)</b>	1357 ± 689	1523 ± 587	<b>0.102</b>
<b>Lipasa (U/L)</b>	945 ± 358	1024 ± 315	<b>0.119</b>
<b>EVA INICIAL</b>	5.9 (2-10)	5.7 (0-10)	<b>0.785</b>
<b>Ranson</b>	1.37	1.3	<b>0.276</b>
<b>APACHE II</b>	4.73 ± 2.59	4.65 ± 3.16	<b>0.917</b>
<b>BISAP</b>	0.36	0.17	<b>0.287</b>

Cuadro 4. Características basales de los pacientes por grupo.

Se evaluaron dos parámetros en ambos grupos, la reactivación de la pancreatitis posterior a la alimentación, la cual se definió con los siguientes parámetros: reactivación del dolor en epigastrio, transfictivo e irradiado a hipocondrio izquierdo, presencia de SRIS, elevación de leucocitos mayor a los basales; y el segundo, el fallo a la tolerancia que se definió como aquellos pacientes que al momento de estar indicada la vía oral no pudo ser tolerada por continuar con dolor, náusea, vómito o continuar con SRIS.

El dolor abdominal, evaluado con la EVA, no hubo diferencias estadísticamente significativas a las 0, 8 y 48 horas (Ver cuadro 5).

	Grupo alimentación temprana (n=30)	Grupo alimentación inmediata (n=29)	P
<b>EVA 0 hs</b>	5.9 (± 2.35)	5.7 (± 2.58)	<b>0.785</b>
<b>EVA 8 hs</b>	2.2 (± 2.1)	2.17 (± 2.0)	<b>0.958</b>
<b>EVA 48 hs</b>	0.46 (±0.8)	0.13 (± 0.35)	<b>0.051</b>

Cuadro 5. Frecuencia de dolor.

Los leucocitos como marcadores bioquímicos de la respuesta inflamatoria, presentaron valores basales, es decir, a la hora 0, de  $10.72 (\pm 4.3)10^3/uL$  en el grupo de alimentación temprana, y  $10.85 (\pm 3.99)10^3/uL$  en el grupo de alimentación inmediata, sin diferencia significativa ( $p= 0.905$ ). A las 48 horas, el grupo de alimentación temprana presentaron valores de  $9.03 (\pm 6.37)10^3/uL$  y en el grupo de la alimentación inmediata de  $7.71 (\pm 2.42)10^3/uL$ , con un valor de  $p=0.143$ .

La PCR, se encontró con valores al ingreso de  $4.24 (\pm 5.85)$  mg/dL en el grupo de alimentación temprana y de  $3.52 (\pm 4.4)$  mg/dL en el grupo de alimentación inmediata, a las 48 horas, para el grupo de alimentación temprana fue de  $3.71 (\pm 5.33)$ , y  $2.05 (\pm 2.99)$  para el grupo de alimentación inmediata. Sin diferencias significativas entre los grupos a las 0 y 48 horas,  $p= 0.595$  y  $0.147$  respectivamente. (Cuadro 6)

	Grupo alimentación temprana (n=30)	Grupo alimentación inmediata (n=29)	P
<b>Leucocitos 0 hs (10<sup>3</sup>/uL)</b>	10.7 ± 4.3	10.8 ± 3.99	<b>0.905</b>
<b>Leucocitos 48hs (10<sup>3</sup>/uL)</b>	9.03 ± 4.15	7.71 ± 2.42	<b>0.143</b>
<b>PCR 0hs (mg/dl)</b>	4.24 ± 5.85	3.52 ± 4.4	<b>0.595</b>
<b>PCR 48hs (mg/dl)</b>	3.71 ± 5.33	2.05 ± 2.99	<b>0.147</b>

Cuadro 6. Marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica.

Se presentaron 5 pacientes con síntomas que no permitieron la alimentación en el grupo de alimentación temprana y 3 en el grupo de alimentación inmediata, sin existir una diferencia estadística entre los grupos ( $p=0.091$ ). (Cuadro 7)

	Grupo alimentación temprana (n=30)	%	Grupo alimentación inmediata (n=29)	%	P
<b>Nausea/Vomito</b>	0	0	0	0	<b>0.000</b>
<b>Dolor Abdominal</b>	5	16.66	3	10.33	<b>0.091</b>
<b>S. R. I. S.</b>	0	0	0	0	<b>0.000</b>
<b>Falla Orgánica</b>	0	0	0	0	<b>0.000</b>
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>16.66</b>	<b>3</b>	<b>10.33</b>	<b>0.091</b>

Cuadro 7. Fallo al tratamiento

Se cuantificó el tiempo de resolución de la enfermedad y se compararon entre ambos grupos, tomando en cuenta desde el día de su ingreso a urgencias hasta el día que toleró la dieta y no presentó datos de respuesta inflamatoria sistémica ni dolor, encontrando una diferencia estadísticamente significativa para el grupo de alimentación inmediata, 2.39 ( $\pm 0.3$ ) contra 0.53 ( $\pm 0.21$ ) días;  $p=0.0003$ .

	<b>Alimentación Temprana</b>	<b>Alimentación inmediata</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Tiempo de resolución de la enfermedad</b>	2.39 ( $\pm 0.3$ ) días	0.53 ( $\pm 0.21$ ) días	<b>0.0003</b>

*Cuadro 8. Tiempo de resolución de la enfermedad.*

## DISCUSIÓN.

El objetivo del ayuno, como manejo tradicional y fundamental en el paciente con pancreatitis aguda, ha sido “dejar en reposo al páncreas” evitando la secreción de enzimas pancreáticas en respuesta al estímulo de la colecistocinina y minimizar el estrés en la glándula, e intentar disminuir la autodigestión del páncreas y la exacerbación del daño tisular.<sup>17</sup> A pesar de que el ayuno inicial es estandarizado y generalmente bien aceptado en pacientes con pancreatitis aguda leve, el tiempo necesario de ayuno o cuando alimentar al paciente para evitar el riesgo de reactivación o exacerbación de la enfermedad ha sido poco estudiado en ensayos clínicos aleatorizados. En el presente estudio no encontramos signos de reactivación de la enfermedad en ninguno de los dos grupos. La hipótesis mostrada por Andersson y col. de que en la pancreatitis aguda la secreción de cimógenos en respuesta al alimento se encuentra disminuida<sup>30</sup>, permitió intentar iniciar más precozmente la alimentación, y además, complementando con el trabajo de Scott Tenner y col. quienes encontraron que aún con la alimentación por sonda nasoyeyunal se estimula el páncreas, ya que demostraron que alimentos vertidos hasta 60cm del Treitz estimulan la secreción pancreática.<sup>12</sup>

Aunque la alimentación temprana en pacientes con pancreatitis aguda cada vez es más aceptada, el tiempo preciso para poder llevarla a cabo no está bien definido, por lo que nuestro estudio intentó valorar la tolerancia a las 8 horas, cuando ya se hubo iniciado la primera fase del manejo con reanimación hidroelectrolítica, analgesia y antieméticos. Así mismo se hace mención que no es necesario que se remita por completo los parámetros de inflamación.<sup>23</sup>

Nuestros grupos fueron homogéneos en cuanto a sus características basales, sin diferencias en cuanto a escalas de severidad. Todos los pacientes recibieron el mismo esquema de hidratación y analgesia. Eliminamos ocho

pacientes (tres en grupo de alimentación temprana y cinco en el grupo de alimentación inmediata) debido a problemas técnicos, como falta de la dieta en horario establecido, o falta de toma de muestras por el personal.

La media de dolor al inicio del manejo mediante EVA fue de 5.7, después de 8 horas de manejo disminuyó a 2.17. En estudios previos realizados por Mendes y col. se observó que la reactivación del dolor durante la alimentación temprana puede ocurrir hasta en un 19 %.<sup>20</sup> En el presente estudio solo en el 6.89% de los pacientes que fueron alimentados en forma inmediata se reactivó el dolor de (medición posterior a la dieta, y con EVA mayor de 5), dando esto un porcentaje favorable que sugiere una seguridad en el inicio del aporte nutricional por vía oral en forma inmediata, resaltando que aún en el caso de que existió reactivación del dolor, no se afectó negativamente la evolución y estancia hospitalaria, ya que incluso fue más corta en los pacientes alimentados en forma inmediata. Al evaluar el dolor a las 48 horas, en el grupo de pacientes con alimentación inmediata que presentaron un EVA mayor de 5, fue de 6.89%, menor porcentaje con respecto al grupo de alimentación temprana (10%), ya que en la totalidad de los pacientes en ambos grupos, tenían un EVA menor de 3.

Durante el periodo de observación, 8 pacientes (13.5%) presentaron fallo a la alimentación por continuar con dolor abdominal, 5 pacientes del grupo de alimentación inmediata y 3 de grupo de alimentación temprana. Sin haber una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos con la medición de reactantes de fase aguda, como la cuenta leucocitaria y PCR, no existieron diferencias significativas comparando los dos grupos, en sus mediciones basales y a las 48 horas, pero sí mostraban una tendencia de menor cantidad de leucocitos a favor de los pacientes con alimentación inmediata 9.03 contra 7.71 ( $10^3/uL$ ) ( $p= 0.143$ ), misma tendencia marco la PCR, ya que con la alimentación inmediata fue de 3.71 contra 2.05 (U/L)

( $p= 0.147$ ). Esto concuerda lo realizado por Petrov M y col., donde sugieren que la alimentación temprana juega un papel inmunomodulador que atenúa la respuesta inflamatoria.<sup>26</sup> Existiendo una mayor evidencia en el campo de la pancreatitis severa (por criterios de APACHE II y Ranson) aunque la mayoría de estos estudios que mostraron este efecto, los pacientes fueron alimentados por vía enteral a través de una sonda nasoyeyunal o nasogástrica.<sup>22, 26</sup> Solo un número limitado de estudios en pancreatitis han estudiado el impacto de la alimentación por vía enteral sobre el tejido pancreático per se. Sahin M y col. compararon la alimentación oral temprana contra la vía parenteral en pancreatitis aguda, reportando menores cambios histopatológicos en el tejido pancreático de las ratas que fueron alimentadas por vía oral.<sup>34</sup> Esto lo explica con la hipótesis de que la alimentación oral estimula la producción enteral de hormonas (colecistocinina, motilina, serotonina) y con eso se pudiera tener efectos positivos en el proceso inflamatorio en el páncreas, como un efecto trófico en el tejido pancreático, incrementando el flujo sanguíneo pancreático y la motilidad intestinal.

El aporte por vía oral de nuestro estudio, reproduce el efecto de recibir sustratos a nivel gástrico. Este es otro punto a favor de nuestro estudio debido a que la posibilidad de alimentar por vía oral solventa los requerimientos técnicos de colocar un acceso enteral. Otra punto a especificar en nuestro estudio es que se inició la dieta con formula polimérica y se calculó los requerimientos basales a 25 Kcal/día, dividido en 3 tomas al día. Se observó que al primer día de la pancreatitis, el promedio de kilocalorías consumidas era de 71%, al segundo día fue de 76% (para el grupo de alimentación inmediata). Esto resulta adecuado conforme el promedio del promedio de lo informado como adecuación nutricia en pacientes hospitalizados.<sup>24</sup>

Si bien no podemos ser categóricos en nuestro estudio en mencionar que con la alimentación inmediata se acelera el periodo en que se remite la pancreatitis, si podemos observar que no hay una reactivación mayor de la

enfermedad o no hay efectos deletéreos en iniciar la alimentación casi inmediata, cuando el paciente cumpla el requisito de no presentar datos de respuesta inflamatoria, los parámetros de dolor vayan disminuyendo y refiera apetito. Inclusive hay tendencia a favor de la alimentación inmediata ya que el valor promedio de Ranson a las 48 horas fue de 1.6 para alimentación temprana y de 1.2 para alimentación inmediata. También hay una tendencia de menor dolor (EVA de 0.4 contra 0.1,  $p=0.051$ ) a las 48 horas.

Una pregunta que pudiera surgir sería el por qué introducir la alimentación temprana casi inmediata si la mayoría de los pacientes son esencialmente sanos, previo al evento de pancreatitis aguda se encuentran bien nutridos y el curso pronostico suele ser favorable, pudiendo soportar hasta 7 a 10 días de ayuno sin presentar un catabolismo importante y deterioro en condición nutricional. La justificación a favor sería que con el resultado obtenido en el presente estudio, el tiempo de resolución de la enfermedad se redujo en un promedio de 2 días para el grupo de pacientes con alimentación inmediata ( $p= 0.0003$ ). Ya que el grupo de alimentación inmediata al tolerar la dieta, permitía ya poder programarlos para completar el tratamiento de la etiología biliar con colecistectomía y/o CPRE, mientras que el grupo de alimentación temprana a las 48 horas se iniciaba la dieta, y posterior a tolerancia se programó procedimiento. Se calcula que al disminuir estos dos días de estancia traduciría beneficios en términos de costos, recursos y riesgos de morbilidad por estancia hospitalaria.

Cabe mencionar que en el seguimiento a corto plazo (un mes) solo se tuvo registro de 2 reingresos de pacientes pero ambos casos fueron del grupo control, una paciente con coledocolitiasis residual post colecistectomía y colangiografía positiva tuvo nuevo cuadro de pancreatitis antes de que realizara la CPRE. La otra paciente a su primer ingreso tenía riesgo bajo para coledocolitiasis, se realizó colecistectomía con colangiografía en la que no se evidencio lito en vías biliares y



posteriormente reingreso por evidencia de litiasis residual (demostrada en forma de detritus biliares en la CPRE de su segundo internamiento).

Con respecto a las complicaciones locales, como el caso de colecciones peripancreáticas, no se documentaron ya que, por la evolución que presentaron los pacientes seleccionados, no existió indicación para realizar ningún estudio complementario como por ejemplo una tomografía axial computarizada.



## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

Una limitante es no disponer de parámetros de laboratorio como interleucina-6, que nos orientaran más específicamente datos de inflamación, para poder agregar mayor evidencia bioquímica del proceso inflamatorio y poder evaluar si la alimentación temprana ejerce un mecanismo inmunomodulador en la pancreatitis, si no existieran otros procesos inflamatorios concomitantes.

Otra limitante puede ser el tiempo transcurrido entre el inicio del dolor y el ingreso del paciente al hospital, que pudiera presentar un sesgo en la evolución del proceso inflamatorio.



## **CONCLUSIONES.**

Nuestro estudio sugiere que introducir la alimentación de manera inmediata en pacientes con Pancreatitis Aguda Leve de origen biliar, es bien tolerada y segura, y no afecta negativamente el curso de la enfermedad, basándonos en parámetros clínicos como dolor, respuesta inflamatoria sistémica, vómito y parámetros bioquímicos como cuenta leucocitaria y PCR. Tampoco se modifican las escalas de severidad a las 48 horas de manejo. Aún cuando no se introduzca la alimentación de manera inmediata existe un porcentaje de pacientes que presenta intolerancia a la alimentación aún después de las 48 horas.

El hecho de introducir la alimentación inmediata y ser tolerada sin manifestaciones de respuesta inflamatoria, hace posible que se complete más rápidamente el periodo de internamiento (evidencia clínica de resolución de la enfermedad).

## BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Reemsten B. Anatomía y embriología del páncreas. En: Zuidema. Et al (ed): Shakelford, Cirugía del aparato digestivo vol 3. 5a Edición. Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 1-11.
- 2.- Fisher E. Páncreas. En: Brunicardi et al (ed): Schwartz, Principios de cirugía vol. 2, 8ª Edición. Editorial Mc Graw Hill. p. 1221-1295.
- 3.- T.I. Bollen et al. The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited. British Journal of Surgery 2008; 95: 6-21.
4. - M. Elfar et al. The inflammatory cascade in acute pancreatitis: Relevance to clinical disease. Surg Clin N Am 87 (2007) 1325-1340.
5. - Ledesma H, Arias A. Pancreatitis aguda. Med Int Mex. 2009;25(4):285-294
- 6.- A. F. Tonsi et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. World J Gastroenterol 2009 jun 28; 15(24): 2945-2959.
7. - Ravi S. Biliary Tract. In: Townsend et al (ed): Sabiston's textbook of surgery. 18a Edición. Editorial Elsevier; . p. 571-592.
8. - Banks P, Bollen T, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102-111.
9. - T. E. Pavlidis et al. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010; 9: 482-846.
10. - G. I Papachristou et al . Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE II, and CTSI Scores in predicting organ failure, complication, and mortality in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 435-441.
11. - V. K. Singh et al. A prospective evaluation of bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2009; 104:966-971.

12. - Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 218: 1-16.
13. - J. M. Fisher et al. The “Golden Hours” of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1146-1150.
- 14.- Cebrián J, Bello C, Rodríguez J, et al. Analgesia y sedación en la pancreatitis aguda. (*Med Intensiva*) 2003; 27(2):118-130.
- 15.- Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Medicina de urgencias y emergencias. Guía Diagnóstica y Protocolos de actuación. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
16. - Spanier B, Bruno M, Mathus-Vliegen, et al. Enteral Nutrition and Acute Pancreatitis: A Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011: 1-9
17. - Eckerwall et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery. *Clinical nutrition* 2007; 26: 758-763.
- 18.- Niels Teich et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 1088-1092)
- 19.- Juan Li, Gui-Jun Xue, Javed M, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 00: 00-00.
- 20.- Mendes J, Goncalves G, Andrade L, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in shorter length of hospitalization. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 517-522.
- 21.- Bakker O, Santvoort H, Brunschot S, et al. Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of randomized controlled multicenter trial. *Trials* 2011; 12:73 1-9.
- 22.- Eatock F, Chong P, Menezes N, et al. A Randomized Study of Early Nasogastric Versus Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439.
23. – Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
- 24.- Working group IAP/APA. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 13 (2013) e1-e15



- 25.- Maraví E, Patchen E, Forsmark C, et al. Clasificación internacional y multidisciplinaria de la pancreatitis aguda: Edición española 2013. Medicina Intensiva. 2013
- 26.- Petrov M, Windsor J, et al. Nutritional management of acute pancreatitis: The concept of “gut rousing”. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2013; 16: 557-563.
- 27.- Zhao X, Chen D, Lang R, et al. Enhanced recovery in the management of mild gallstone pancreatitis: a prospective cohort study. *Surg Today* (2013) 43:643–647.
28. - Halangk W, Lerch MM. Early events in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005;25:1–15.
29. - Leach SD, Modlin IM, Scheele GA, Gorelick FS. Intracellular activation of digestive zymogens in rat pancreatic acini stimulation by high doses of cholecystokinin. *J Clin Invest* 1991; 87:362–6.
30. - Andersson E, Andersson R. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1035–9.
31. - Niederau C, Niederau M, Luthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 1990;99:1120–7.
32. - O’Keefe SJ, Lee RB, Stevens S, Abou-Assi S, Zhou W. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;G181-7.
33. - Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275–84.
34. – Sahin M, Ozer S, Vatansev C, et al. The impact of oral feeding on the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 178:394-8.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cirugía General.

## **ANEXOS.**

ANEXO I. Hoja de recolección de datos.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cirugía General.

## ANEXO II. Consentimiento Informado.



ANEXO III. Oficio de aprobación por el comité de ética.

 Hospital Central  
"Dr. Ignacio Morones Prieto"



San Luis Potosí, S.L.P. a 21 de Enero de 2015.

**Dr. Oscar Manuel Rivera Villalobos**  
R3 Cirugía General  
Investigador Principal:

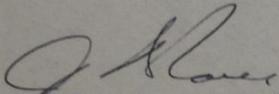
Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de esta Institución, han sido enterados de la revisión y aprobación, por parte de su Comité Académico, del protocolo titulado:

**"Realimentación temprana en pancreatitis biliar leve: un ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado".**

El número de registro es: **07-15**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma, pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente,

  
**Dr. Carlos Gilberto Alonso Rivera**  
Presidente  
Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

  
**Hospital Central**  
Dr. Ignacio Morones Prieto  
21 ENE. 2015  
**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION**  
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No 2395, Zona Universitaria C.P. 78240 Tel. (444)198-10-00 al 03 Fax (444) 813-56-20 E-Mail: hcadmon@prodigy.net.mx  
www.slp.gob.mx www.hospitacentral.gob.mx



ANEXO IV. Cronograma de Actividades.

	INVESTIGACION Y PLANEACION. REVISION TEORICA	DISEÑO DEL ESTUDIO	APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA	CAPTURA DE DATOS	ANALISIS DE LA INFORMACION	ELABORACION Y PRESENTACION DE INFORME FINAL
FEBRERO 2013						
FEBRERO 2014						
MARZO 2014						
ABRIL 2014						
MAYO 2014						
JUNIO 2014						
JULIO 2014						
AGOSTO 2014						
SEPTIEMBRE 2014						
OCTUBRE 2014						
NOVIEMBRE 2014						
DICIEMBRE 2014						
ENERO 2015						
FEBRERO 2015						
MARZO 2015						
ABRIL 2015						
MAYO 2015						
JUNIO 2015						
JULIO 2015						
AGOSTO 2015						
SEPTIEMBRE 2015						
OCTUBRE 2015						
NOVIEMBRE 2015						



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cirugía General.

## ANEXO V. FORMATO DE PUBLICACION