

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

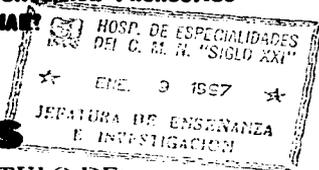
11209 37
71.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
SECRETARIA DE SALUD

**¿TIENE RELACION LA REALIZACION TEMPRANA DE COLANGIOGRAFIA
RETROGRADA ENDOSCOPICA (CPRE) CON UN MEJOR PRONOSTICO
DE PANCREATITIS BILIAR?**



T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO GENERAL

PRESENTA:

DRA. ADRIANA HERNANDEZ LOPEZ

TESIS DIRIGIDA POR:
DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES

DICIEMBRE 1997



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FIRMA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

**Dame, Señor, agudeza para entender,
capacidad para retener,
método y facultad para aprender
sutileza para interpretar,
gracia y abundancia para hablar.**

**Dame acierto al empezar,
dirección para progresar
y perfección al acabar.**

Santo Tomás de Aquino.

¿TIENE RELACIÓN LA REALIZACIÓN TEMPRANA DE COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETROGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE) CON UN MEJOR PRONOSTICO DE PANCREATITIS BILIAR ?

ANTECEDENTES.

La pancreatitis aguda, terrible enfermedad que continúa sin antidoto alguno. A principios de este siglo fue caracterizada como una enfermedad de consecuencias fatales : " La pancreatitis aguda es la más terrible de todas las calamidades que ocurren en la cavidad abdominal, de presentación súbita, la ilimitada agonía que le acompaña hasta la muerte le hacen considerarla como una verdadera catástrofe ". (Sir Berkeley Moynihan).

Ya desde hace 2 décadas existe una razón de optimismo pues se tiene un mejor entendimiento de la fisiopatología de la pancreatitis aguda y existe la posibilidad de conocer la evolución de esta entidad, a través de nueva tecnología . Finalmente los resultados de estos avances Si están manifestados por un decremento en las tasas de mortalidad.

CLASIFICACIÓN:

3 de cada 4 pacientes con pancreatitis aguda tendrán una forma moderada , que responderá a las medidas establecidas. El cuarto paciente , sin embargo tendrá un episodio severo; la mitad de estos pacientes sufrirá complicaciones y una tercera parte de ellos morirá.

Actualmente , la infección es causa de más del 80% de las muertes en esta entidad (1). Es claro, que si se pretende reducir la mortalidad, mayor atención hacia la identificación y manejo de los pacientes con infección, deberá ser establecida.

Porque existe una gran variabilidad de presentaciones clínicas, por más de 100 años los médicos se han visto en la necesidad de clasificar a las pancreatitis, para poder contar con protocolos de manejo ya establecidos , según las características de cada paciente.

Cronología de estas clasificaciones (2) :

1.- Fitz (1889), en un original sistema divide a las pancreatitis agudas en :
hemorrágica, gangrenosa y supurativa. basado en hallazgos de autopsia.

2.- Lagerloff (1942), **Blumenthal (1959)**, **White (1966)** : tienen clasificaciones basadas en hallazgos transoperatorios y de material de autopsia.

En un intento por clasificar la pancreatitis y distinguir las formas agudas de las formas crónicas se consideró la clasificación del primer simposio en Marsella (1963), esencialmente las formas agudas fueron distinguidas de las crónicas por la ausencia de la persistencia del daño morfológico y funcional .

En el simposio de Cambridge (1983), la pancreatitis aguda fue definida como moderada o severa , dependiendo de la presencia de complicaciones tales como flegmón, pseudoquistes, absceso, necrosis o hemorragia.

En un segundo simposio en Marsella (1984), una vez más la definición de pancreatitis aguda estuvo basada en datos transoperatorios y de autopsia.

Más tarde en la definición de la pancreatitis crónica se incorporaron las características de las imágenes de la tecnología moderna (TAC, US y CPRE) , clasificación propuesta por **Beger (1991)**; en esta clasificación se establecen grados de daño en la pancreatitis crónica de normal a moderada y severa , basados en los hallazgos tomográficos o endoscópicos y además se considera el cuadro clínico y marcadores séricos de la pancreatitis necrótica (por cierto, un considerable número de candidatos para marcadores séricos de severidad de la pancreatitis han sido evaluados, pero el único marcador que ha pasado la más rigurosa evaluación y que además es fácil, rápido y barato es la medición de proteína C reactiva (3) .

En Septiembre de 1992 un grupo de 40 expertos en Atlanta, consideró una clasificación más práctica que establece redefiniciones y que pretende predecir la progresión de las manifestaciones de la pancreatitis aguda. De tal manera que actualmente se considera como pancreatitis moderada a aquella con mínima disfunción orgánica y eventual recuperación (como ocurre en el 80 a 90 % de los casos) y como pancreatitis severa a aquella con falla funcional orgánica y complicaciones tales como necrosis, absceso o pseudoquiste, (lo que ocurre en el 10 a 20 % de los casos). El término flegmón fue abandonado por descripciones más precisas como edema intersticial o necrosis basado en lo reportado por la tomografía contrastada.

Otra importante contribución sugerida por este grupo es la de describir a las colecciones líquidas como agudas, puesto que se presentan en el curso temprano de una pancreatitis aguda, en el páncreas o cercanas al páncreas; y completan esta clasificación la necrosis pancreática, el pseudoquistes agudo y el absceso pancreático (4).

PATOGÉNESIS

En 1901, Opie describió un paciente con pancreatitis fulminante. Durante el estudio postmortem , un lito pequeño fue encontrado impactado en el ampulla de Vater, y Opie consideró que esta obstrucción originó reflujo biliar hacia el conducto pancreático.

Esta teoría obstructiva ha sido apoyada por hallazgos durante colangiografía. La frecuencia del reflujo de medio de contraste hacia el conducto pancreático durante colangiografías en pacientes con pancreatitis es mucho mayor que en los grupos control (5). La litiasis biliar ha demostrado ser causa obstructiva en ambos conductos.

De estas observaciones resulta la teoría de la litiasis persistente en pancreatitis severa. Se han sugerido 2 fases en este proceso. En la primera fase litos pequeños migran e inician el ataque agudo, el cual es usualmente moderado. El mecanismo de reflujo biliar es supuesto; en la segunda fase la persistencia de la litiasis en el conducto biliar bloquea el flujo del jugo pancreático , el cual ahora contiene enzimas activas que resultan en un ataque de mayor severidad.

Existen evidencias histológicas que apoyan la hipótesis de que la necrosis pancreática se puede originar desde una inflamación intra y periductal que comienza en el centro del conducto y no en conductos periféricos. Evidencias que apoyan esto, son el hecho de que la mayoría de los pacientes que fallecen por pancreatitis biliar tenían coledocolitiásis persistente (6).

ETIOLOGÍA :

Establecer la etiología de la pancreatitis aguda y en particular distinguir una forma biliar de otras causas puede llevar a un abordaje más temprano con la mejoría subsecuente.

La litiasis vesicular es un factor etiológico frecuente común de la pancreatitis aguda. En Europa más del 50% de los casos de pancreatitis aguda son secundarios a trastornos de la vía biliar y en EUA lo son en un 30%. La litiasis vesicular y el alcohol representan más del 80% de los factores etiológicos asociados a casos de pancreatitis aguda ; por otro lado, la litiasis biliar incrementa 4 veces la mortalidad para pancreatitis que para aquellos pacientes sin litiasis. El 8 % de los pacientes con litiasis vesicular tiene el riesgo de presentar pancreatitis aguda (7).

Los pacientes con pancreatitis aguda tienen hasta 6 veces, mayor frecuencia de litiasis vesicular que la población en general .

La etiología para pancreatitis biliar aguda fue discutida en 1901 por Opie en casos de pacientes con pancreatitis que con hallazgo en la autopsia de lito impactado en la papila, señaló la obstrucción del conducto pancreático como causa de la pancreatitis (8) .

Actualmente se ha demostrado que el paso de un lito a través de la papila y la obstrucción temporal son un importante factor en el desarrollo de la pancreatitis aguda. Acosta y cols.(9) refieren que efectuaron tamizados de heces fecales durante un periodo de 10 días posterior al ataque de pancreatitis aguda y encontraron la presencia del lito biliar en 85 casos de la población total de 96 pacientes.

La mayoría de los litos pasan la papila durante el primer día posterior al ataque agudo. Esto explica que en el 63% de los pacientes con pancreatitis biliar aguda se identificaron litos impactado si fueron operados durante las primeras 48 hrs. Kelly y cols.(10) sólo encontraron 5 litos en 146 pacientes operados después de 7 días, pero encontraron , en más del 60% de pacientes, litos impactados en la vía biliar si fueron operados en las primeras 48 hrs.

La pancreatitis idiopática es considerada cuando todas las posibles causas fueron excluidas. Cerca del 30% de las pancreatitis son " etiquetadas" como idiopáticas. Sin embargo durante la investigación del análisis microscópico de la bilis se demuestra que existen cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato de calcio hasta en el 67% de los pacientes; lo que sugiere que el lodo biliar también puede ser causa de pancreatitis aguda y que estos pacientes deben ser incluso considerados como pancreatitis de etiología biliar. Existe un reporte de Neoptolemos y Davidson (11) que refieren el análisis de bilis obtenida mediante duodenoscopia en 26 pacientes , estudio con una sensibilidad del 64-67% y especificidad del 94-100% , lo que sugiere que esta modalidad diagnóstica puede ser una buena herramienta diagnóstica en los pacientes con pancreatitis " idiopática " .

PREDICCIÓN DE GRAVEDAD :

En la mayoría de los pacientes la pancreatitis aguda es moderada con pocas manifestaciones clínicas que generalmente tiene resolución con tratamiento médico. Sin embargo en el 20 al 30% de los casos puede tener gravedad severa y asociarse con falla orgánica múltiple con significativa morbilidad y mortalidad.

3 son las claves en el manejo de pancreatitis aguda : etiología , diagnóstico y pronóstico. Una vez que el diagnóstico ha sido establecido, la determinación del grado de severidad es extremadamente importante para instituir a la brevedad posible el manejo de sostén inclusive en una unidad de cuidados intensivos.

Los observadores clínicos con experiencia pueden correctamente predecir la severidad durante el ataque agudo en solo el 34 al 39% de los pacientes durante su admisión, esto mejora conforme pasa el tiempo a un 73% en las primeras 24 hrs. y a un 83% durante las 48 hrs. Desafortunadamente esta seguridad clínica depende de la capacidad del observador (12) .

En un intento por corregir esta situación, Bank y col. propusieron sus criterios clínicos (Tabla 1) con adecuada correlación con la presencia de uno o más criterios asociados con menor o mayor mortalidad (13) .

Los criterios pronósticos de Ranson, ampliamente usados (Tabla 2) permanecen acordes con la realidad de una pancreatitis severa. Después de analizar la relación entre 43 variables hechas durante las iniciales 48 hrs. de tratamiento y la morbimortalidad en 100 pacientes consecutivos de pancreatitis aguda, Ranson y Pasternack identificaron 11 signos de significancia pronóstica. La mortalidad fue relacionada con el número de signos presentes : 0.9% en pacientes con menos de 3 signos pronósticos, 16% en aquellos con 3 y 4 signos, 40% en aquellos con 5 y 6 signos y del 100% en aquellos con más de 6 signos.

Recientemente los valores de estos parámetros han sido modificados en los pacientes con pancreatitis biliar (14) . (Tabla 3)

Una modificación de los criterios de Ranson, ha sido propuesta por Imrie y col. (Tabla 4) quienes excluyen el hematocrito, déficit de base, secuestro de líquidos, pero que incluyen una albúmina sérica menor de 3.2 g / dl como un importante criterio de severidad ; posteriormente fue omitida la edad reduciendo así el score a 8 signos (15) .

El sistema de Glasgow modificado utilizado para la predicción de la gravedad (Tabla 5) utiliza valores determinados en las 48 hrs. siguientes al ingreso. Se considera como predicción de episodio leve : la presencia de 2 o más factores y como predicción de episodio grave de 3 a 8 factores.

La clasificación APACHE II utiliza 12 variables fisiológicas, cada parámetro tiene un score de 0-4, el total computado va de 0 a 71, en el paciente más grave. Esta clasificación provee de una buena descripción de severidad y una excelente correlación con la evolución.

Las ventajas de APACHE II sobre los otros multifactoriales sistemas de score son : 1.- que existe una determinación objetiva de la severidad de la pancreatitis aguda durante las primeras hrs. de admisión , lo que puede llevar a la temprana identificación de los pacientes que ameritarán manejo en sala de Cuidados intensivos. 2.- el uso de exámenes rutinarios de laboratorio disponibles durante las 24 hrs. y no de aquellos que no son realizados en la mayoría de los hospitales "fuera de hora", y 3.- la posibilidad de calcular diariamente, es decir la monitorización secuencial de APACHE II permitirá determinar la mejoría o deterioro del estado fisiológico del paciente (16).

Existe una clasificación de severidad de acuerdo a los hallazgos tomográficos. Según Balthazar (Tabla 6) existe una clara asociación entre los datos tomográficos tempranos y el curso clínico de pacientes con pancreatitis aguda. Existe significancia estadística con incremento en morbilidad y mortalidad en pacientes con índice tomográfico de Balthazar elevado (17).

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de pancreatitis aguda biliar es sospechado y confirmado por la presencia de historia de litiasis vesicular, hiperamilasemia, parámetros de colestasis.

Muchos consideran que se trata de una pancreatitis biliar si el paciente presenta dolor abdominal, vómito, hiperamilasemia, y litiasis vesicular. Desafortunadamente el 12,5- 79 % de tales pacientes no tendrán evidencia de pancreatitis durante cirugía temprana o autopsia. La diferenciación entre pancreatitis aguda con litiasis vesicular de una agudización de enfermedad biliar con hiperamilasemia puede ser extremadamente difícil (18).

Los clínicos deben considerar los marcadores bioquímicos para implicar la etiología biliar.

Una elevación de 2.5 veces el valor de TGO y TGP tuvo valor predictivo en el 88% de los casos revisados en un metanálisis : Tenner y cols. utilizando las curvas de los parámetros de bilirrubina, fosfatasa alcalina, TGO y TGP determinaron que el nivel de TGO fue el parámetro más significativo. La elevación de TGO tiene mayor sensibilidad y especificidad como valor predictivo en el diagnóstico de pancreatitis biliar . La elevación aproximada por arriba 3 veces de lo normal presupone una probabilidad de hasta el 95% de pancreatitis biliar. No así las determinaciones de niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina. (19)

En otro centro , la revisión de 162 pacientes con elevación 2 veces por arriba de lo normal en TGO tuvo una seguridad diagnóstica en el 80% (20) .

Ros y cols. han publicado que la elevación de TGO 3 veces por arriba de lo normal estuvo presente en más de un tercio de una serie de 37 pacientes admitidos con el diagnóstico de pancreatitis " idiopática " y en quienes posteriormente se documentó causa litiasica durante el seguimiento (21) .

Hallazgos ultrasonográficos como presencia de litiasis vesicular con dilatación del colédoco o infrecuentemente la sospecha de coledocolitiasis podrá establecer el diagnóstico, análisis microscópico de la bilis y los hallazgos durante la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. (CPRE) (22).

Es la CPRE el arma diagnóstica de elección para establecer la etiología. Inicialmente se considero a la pancreatitis aguda como una contraindicación para CPRE, ya que inquietaba la posibilidad de pancreatitis secundaria a colangiografía endoscópica. El riesgo para pancreatitis posterior a CPRE es mayor del que muchas veces se admite. Los primeros estudios retrospectivos hablaban del 1%, sin embargo estudios prospectivos establecen frecuencias del 3 al 5% inclusive 39% (23) .

LaFeria y cols. (24) en una serie de 90 pacientes con CPRE y esfinterotomía monitorizan los niveles séricos de amilasa y correlación con el desarrollo de pancreatitis aguda posterior y sus resultados son : que aquellos pacientes con pancreatitis aguda post CPRE tuvieron hiperamilasemia temprana y significativamente mayor (más de 1200 U), 2 horas posterior al estudio. Estos datos podrían identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación. E incluso proponen el uso de esta determinación para considerar a los paciente con bajo riesgo para egreso hospitalario sin más observación.

Johnson y col.(25) identificaron el riesgo de pancreatitis en pacientes con/sin inyección del conducto pancreático durante la CPRE : ellos encontraron un significativo incremento en el riesgo de pancreatitis (10 % a 2%) si el conducto pancreático era canulado y opacificado durante el estudio. Por lo que los autores recomiendan que la pancreatografía sea evitada a menos que sea necesario .

Howerton y col.(26) se cuestionaban si los pacientes con pancreatitis post-CPRE tenían un riesgo mayor para posterior evento de pancreatitis y según su estudio : NO existe este riesgo.

Más tarde la CPRE solo fue considerada para realizarse en forma electiva : 6 semanas o más, posteriores al cuadro agudo o cuando los valores de amilasa en plasma estuvieran en límites normales. Posteriormente fue aceptada la posibilidad de CPRE y esfinterotomía durante las 2 semanas siguientes al cuadro agudo.

Pero no es hasta que se demostró que en más del 40% de los casos de pancreatitis aguda recurrente (27), anomalidades del conducto pancreático podían ser encontradas que se aceptó el recurso endoscópico e incluso reportes de CPRE durante las primeras 12 hrs. del evento sin consecuencias fueron reportadas (28 ,29).

Estos buenos resultados han sido reproducidos en otros centros por lo que se sugiere que los pacientes con ataque moderado de pancreatitis deberán ser seguidos con cuidado, que NO es urgente la decisión quirúrgica. Ya varios estudios han reportado una alta mortalidad asociada con la cirugía de urgencia (antes de las 72 hrs).

Un numeroso grupo de estudios incluyendo un estudio prospectivo, aleatorizado reportaron resultados similares si la cirugía de urgencia es efectuada. Solo existe un estudio prospectivo , aleatorizado de cirugía de urgencia versus cirugía temprana. La morbilidad y mortalidad en pancreatitis severa fue mayor en el grupo de cirugía de urgencia (morbilidad de 83 % vs. 18%, mortalidad de 48% vs 11%) (30).

Welch y cols. en 1982 (31) refieren en un estudio retrospectivo de 127 pacientes , el 60% fueron intervenidos durante el mismo internamiento, pero una vez que hubo mejoría clínica, solo en 4 pacientes se ofreció cirugía a las 48 hrs. de ingreso. Con ese abordaje diferido el cirujano infrecuentemente se encuentra pancreatitis severa o impacción de litos en el ámpula.

Choi, TK y cols. en 1987, (32) publican su experiencia en el manejo de pancreatitis aguda en un estudio retrospectivo de 348 pacientes, 50 de los cuales tuvieron cirugía durante su fase aguda con una mortalidad del 40%, por lo que proponen la búsqueda de métodos diagnósticos que permitan la identificación temprana de complicaciones y la necesidad de reintervención quirúrgica (intervención selectiva).

Ranson , en 1989 (33) en un revisión acerca del rol del manejo quirúrgico en pancreatitis aguda sugiere que estos pacientes . solo deberán llegar a cirugía tan pronto como su cuadro agudo haya remitido.

Burch, Feliciano y cols.(1990) publican su experiencia y comentan las 2 tendencias quirúrgicas existentes : Aquellos que deciden cirugía de urgencia con la creencia de que la interrupción de la progresión de la pancreatitis es posible , al liberar la obstrucción del ampulla de Vater y los Otros : los que recomiendan retrasar su cirugía hasta que el ataque agudo haya pasado y sea posible efectuar colecistectomía, incluso durante el mismo internamiento ; tradicionalmente había sido retrasada la cirugía hasta la recuperación completa.

En esta serie de 200 pacientes consecutivos se demostró que la cirugía era más segura si se efectuaba posterior al ataque, incluso durante el mismo internamiento o después.

Se demostró que la mayoría de los pacientes se mejoran con el tratamiento conservador , así que la cirugía podía ser efectuada en condiciones de cirugía electiva (34) .

Actualmente dos conductas diametralmente opuestas son ejercidas :1.- tratamiento médico hasta que el paciente muestra signos de mejoría y cuando esto ocurre la cirugía biliar podrá realizarse con seguridad y 2.- operar a los pacientes dentro de las primeras 48 a 72 hrs. de su ingreso . Esta controversia se inició desde los primeros reportes en los 1950s . Raker y Bartlett (1953), Howard y Jordan (1956) , Howard y Ehrlich (1962) Ranson (1979), Kelly (1980), Osborne (1981), Kelly y Wagner (1988) , son autores que promulgan la cirugía una vez que el paciente se encuentra recuperado de el ataque agudo.

Sin embargo las series de White y Murat (1967), Kelly(1974), Paloyan (1975) , Acosta en Argentina (1978), Stone (1981) Mercer (1984) , concluyen que la cirugía deberá efectuarse en las primeras horas del ingreso hospitalario.

Recientemente una alternativa al tratamiento quirúrgico: la ESFINTEROTOMÍA ENDOSCÓPICA ha emergido.

Y si los conceptos de Stone y cols. (35) , y Acosta y cols. (36) , de que la temprana desimpactación del ámpula puede evitar el riesgo de pancreatitis severa son ciertos entonces la progresión de la enfermedad a una forma severa podrá ser evitada al liberar la obstrucción ampular .

Actualmente la principal indicación para CPRE en pacientes con pancreatitis aguda es la sospecha de coledocolitiásis . Es más, la importancia de establecer el diagnóstico impacta en la decisión respecto a colangiografía endoscópica temprana para la posible remoción del lito.

Durante el estudio endoscópico es factible encontrar alteraciones en la papila que sugieren que el lito está impactado o que ya pasó a través del ámpula.

Ya desde la introducción de la CPRE hace 3 décadas, se abrió toda una gamma de opciones terapéuticas en el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda de diversas etiologías y diversos grados de severidad . Es posible efectuar con seguridad esfinterotomía, inyectar material de contraste, y en caso positivo de coledocolitiásis efectuar extracción del lito, es decir remover el lito responsable del ataque agudo de pancreatitis biliar.

Varios reportes son publicados indicando que la CPRE resulta en una recuperación y con pronóstico más favorable para los pacientes con pancreatitis aguda.

En un estudio realizado por Neoptolemos y cols. en 1988 se recomienda claramente la realización de una CPRE urgente para detectar la litiasis coledociana y la esfinterotomía endoscópica para su tratamiento, en los pacientes en los que se prevén episodios graves debidos a litiasis biliar. Esta conducta también debe considerarse en los demás pacientes con pancreatitis biliar aguda que no presentan mejoría clínica.

En un estudio colectivo de una serie de 244 casos se observaron 7 complicaciones y 3 muertes en pacientes a los que se les realizó esfinterotomía, concluyendo que la esfinterotomía es segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con pancreatitis biliar aguda.

El primer estudio publicado, controlado y aleatorizado para clarificar el rol de la colangiografía retrógrada endoscópica de urgencia seguida de esfinterotomía, en los casos de coledocolitiásis dentro de las primeras 72 hrs. de presentación, versus tratamiento médico conservador fue el del grupo de Leicester (37) .

De un total de 121 pacientes, en 103 se documentó enfermedad litiasica, 53 de ellos con criterios de severidad de acuerdo a los parámetros de Glasgow. Aunque la mortalidad fue comparable en ambos grupos, el curso clínico de aquellos pacientes con pancreatitis severa que fueron sometidos a CPRE de urgencia, no o sin esfinterotomía fue mejor.

Estos pacientes tuvieron menor estancia intrahospitalaria (media entre 9.5 y 17 días) y menores complicaciones (12 contra 60%) cuando fueron comparados con el grupo con manejo conservador. Sin embargo en pacientes con pancreatitis moderada y CPRE de urgencia no se demostró ventaja alguna sobre el grupo con manejo médico.

En un estudio más reciente en Hong Kong se efectuó un protocolo prospectivo, aleatorizado para realizar CPRE con o sin esfinterotomía dentro de las primeras 24 hrs. de admisión, versus tratamiento médico seguido por endoscopia solo en el caso de deterioro del paciente. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la CPRE de urgencia contra el tratamiento médico y la CPRE selectiva en casos de deterioro clínico.

Fueron incluidos un total de 195 pacientes con diagnóstico de pancreatitis biliar, de los cuales 125 tenían coledocolitiásis al momento de la CPRE. 64 pacientes designados al grupo de CPRE dentro de las 24-hrs. y 63 asignados al grupo control de tratamiento médico llevados 22 de ellos posteriormente a CPRE por deterioro clínico. Se efectuó CPRE convencional y selectiva para la vía biliar, si había coledocolitiásis se efectuaba papilotomía y remoción del litio o ante la imposibilidad: uso de endoprótesis o catéteres nasenterales.

Igual que en el estudio Británico, no hubo diferencia en los grupos con pancreatitis moderada tratados con CPRE, pero en aquellos con score de severidad la morbilidad fue de 54 % vs. 13% respectivamente y la mortalidad de 18% vs. 3% respectivamente.

Si sólo se consideran los pacientes con coledocolitiásis la morbilidad en el grupo con CPRE de urgencia fue significativamente más bajo que en aquellos que recibieron manejo médico. La mortalidad también fue menor en el grupo con endoscopia de urgencia. La incidencia de complicaciones locales o sistémicas fue similar. La frecuencia de sepsis biliar fue significativamente más bajo en el grupo con CPRE de urgencia que en el grupo conservador.

Finalmente se concluye que, la CPRE y esfinterotomía de urgencia mejoran el pronóstico de los pacientes con pancreatitis biliar, pero solo cuando exista coledocolitiásis (38).

Este reporte es cuestionado, dadas las características propias de la enfermedad litiasica en Oriente.

Pero el dato primordial entre los 2 estudios previamente referidos es el tiempo de realización de la colangiografía endoscópica con similares conclusiones que sugieren que en pacientes con sospecha de pancreatitis biliar severa, la CPRE de urgencia confirmará la coledocolitiás y la esfinterotomía permitirá la remoción del lito.

Aunque la temprana remoción de la coledocolitiás no es capaz de revertir el curso de la pancreatitis completamente, la colangitis que es una condición frecuente que pone en peligro la vida es yugulada si la CPRE y esfinterotomía se efectúan dentro de las primeras 24 hrs. de admisión.

Existen reportes que SUGIEREN que la endoscopia es superior a la cirugía para pancreatitis aguda, pero estos estudios nuevamente están basados en estudios pobremente diseñados.

Solo existe el estudio prospectivo de Neoptolemos y cols., en el cual los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la gravedad y entonces aleatorizados para CPRE con o sin esfinterotomía o manejo conservador. Una clara reducción de la morbilidad (61 % vs. 24%) y mortalidad (18 % contra 4%) fue demostrada. Estos hallazgos son reproducidos por estudios europeos con una mortalidad de solo el 2.2% en pacientes con pancreatitis biliar tratados con CPRE y esfinterotomía .

La tasa de éxito en manos experimentadas es de un 80% en casos de pancreatitis severa, y se incrementa hasta un 94% en casos de pancreatitis moderada(39) .

Por lo que no existe la menor duda que la colangiografía endoscópica y esfinterotomía deberán ser reservadas en pacientes con ataque de pancreatitis aguda severa dentro de las primeras 24 hrs. de presentación por un endoscopista habilidoso(40) .

En manos experimentadas el procedimiento endoscópico es conceptualmente una opción mejor. Puede realizarse en forma segura sin incrementar el trauma con una cirugía mayor .

Una vez solucionado el problema de coledocolitiás quedará pendiente la resolución quirúrgica para colecistectomía.

Esta juega un papel importante en la prevención de un futuro ataque de pancreatitis. Aunque solo el 4-8% de los pacientes con coledocolitiás desarrollan pancreatitis, una vez que la pancreatitis se sucede, existe el 50% de probabilidades que un nuevo episodio ocurra y más del 50% de posibilidades de que ocurra dentro de los primeros 6 meses. Si la vesícula es removida y la vía biliar está libre de litos, la recurrencia de la pancreatitis es extremadamente rara.

Actualmente y cada vez más frecuente se suceden los reportes de la combinación entre CPRE con esfinterotomía y posterior abordaje laparoscópico (colecistectomía) asociada con mínimos riesgos en estas pequeñas series. O bien durante la colecistectomía laparoscópica deberá efectuarse colangiograma y de corroborarse la presencia de coledocolitiasis se procede a revisión de la vía biliar abordaje laparoscópico (41,42).

MARCO DE REFERENCIA.

Porque la pancreatitis biliar aguda requiere especial consideración ?.

A pesar de las numerosas series que documentan la seguridad y eficacia de la CPRE en pancreatitis biliar , la alta morbilidad y mortalidad (10 y 20%) de la pancreatitis motiva a los cirujanos a ofrecer laparotomía exploradora, colecistectomía y exploración formal de la vía biliar

Errores de comisión que tienen peso cuando se prolonga la estancia intrahospitalaria, existe presencia de complicaciones mayores e incluso la muerte. El diagnóstico no invasivo y la cirugía retrasada pueden ser preferidas en el erróneo concepto de que la cirugía de urgencia era inútil y los errores de omisión son preferidos.

El grupo de Leicester, en su estudio controlado con 121 pacientes que fueron manejados con tratamiento conservador (CPRE con esfinterotomía y extracción de lito) en las primeras 72 hrs., observó que la CPRE se puede realizar en forma segura, que puede descartar la presencia o ausencia de litos en la vía biliar (se identificó coledocolitiasis en el 37% y se evitó así exploraciones de vía biliar innecesarias en el 63%; presumiblemente la diferencia entre el 10% de frecuencia de coledocolitiasis durante exploración de vías biliares y este 37% durante CPRE resultan de la migración del lito, sin embargo evidentemente durante el procedimiento endoscópico se evita un riesgo quirúrgico), que si hay una reducción en la complicaciones de los pacientes que se manejan con CPRE y esfinterotomía ($p < 0.007$) y disminución en los días de estancia hospitalaria ($p = 0.03$). La mortalidad disminuyó numéricamente en este grupo pero sin significancia estadística .

Cremer recientemente reportó una serie de 355 pacientes con pancreatitis biliar aguda a quienes se les realizó CPRE en las primeras 24-48 hrs. comunicación personal (6).

El objetivo era ver si la CPRE podría ayudar a caracterizar la severidad de la inflamación pancreática y predecir la serie de pacientes que se pueden beneficiar con la cirugía temprana.

Los pancreatogramas fueron normales en la mayoría de estos pacientes y si había algún dato , este NO tuvo correlación clínica con la severidad de la pancreatitis.

La única información útil obtenida de este estudio fue que la CPRE no modificaba el curso de la pancreatitis aguda, indicando que era segura, sin poder llegar a caracterizar a la enfermedad y mucho menos clasificar a aquellos pacientes que deberían beneficiarse con cirugía de urgencia.

Sin embargo Neoptolemos y cols. en 1993 publican una serie donde se valora la integridad del conducto pancreático principal mediante CPRE en pacientes con pancreatitis aguda.

Ya en 1983 Gebhardt y cols. propusieron que la valoración de la integridad del conducto podría utilizarse tal vez para determinar el tipo de cirugía.

Neoptolemos con esta revisión de 105 pacientes consecutivos, con CPRE satisfactoria en pancreatitis aguda, concluye que la ruptura del conducto pancreático no se dio en los casos clínicamente leves ni en los pacientes que no requirieron intervención quirúrgica por necrosis pancreática.

Este estudio sugiere que la ruptura del conducto pancreático principal puede ser más frecuente de lo que anteriormente se pensaba en la necrosis pancreática extensa; dado que este estudio es en gran parte de tipo retrospectivo los datos deben interpretarse con cierta precaución.

La insuficiencia de los métodos diagnósticos en numerosos pacientes hace necesario el desarrollo de técnicas adicionales; parece concebible que la ruptura del conducto pancreático pueda resultar ser útil como indicador de intervención como sugieren los datos existentes, aunque anecdóticos (43).

Acerca de la indicación de CPRE y esfinterotomía en pancreatitis severa: existen reportes que han establecido que la esfinterotomía de urgencia es un procedimiento seguro con una morbilidad del 8-10% (44,45) (complicaciones tempranas : pancreatitis, hemorragia, colangitis, perforación, impactación de canastilla de Dormia ; complicaciones tardías, colangitis, estenosis de la región esfintérica).

Debe hacerse notar que la frecuencia y tipo de estas complicaciones parecen estar relacionadas primariamente con la indicación clínica de la esfinterotomía y la experiencia del endoscopista (experiencia y número de procedimientos porque el endoscopista que realiza más de una esfinterotomía por semana tiene menor número de complicaciones y casi nulas de severidad ,en relación con aquel que realiza un pequeño número de procedimientos) , más que de la edad del paciente o las condiciones generales del mismo (46) : y una mortalidad global menor del 2% (47) .

Actualmente aun se discute acerca del papel de la CPRE de urgencia, con o sin esfinterotomía endoscópica. Si se realiza CPRE dentro de las primeras 72 hrs., la incidencia de cálculos en el conducto biliar común es mayor (de 63 a 78%) sobre todo en pacientes con pancreatitis biliar severa.

La CPRE puede ser realizada con seguridad en pacientes con pancreatitis aguda por un endoscopista hábil, si se disminuyen significativamente las complicaciones de la pancreatitis aguda después de la esfinterotomía y de la extracción de litos (12% de morbilidad comparada con 61% en el tratamiento convencional) , se disminuye la mortalidad y se disminuyen los días de estancia intrahospitalaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿ Mejora el pronóstico en pancreatitis biliar cuando se realiza CPRE y esfinterotomía durante las primeras 72 hrs.?

JUSTIFICACIÓN

El 80% de los pacientes con pancreatitis aguda tiene el antecedentes de litiasis vesicular o alcoholismo; la litiasis biliar incrementa 4 veces la mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda. La mortalidad de la pancreatitis biliar es del 10%.

Ya se han descrito los beneficios de la CPRE y esfinterotomía en los casos de pancreatitis biliar severa(47) ; pero también se ha concluido que en aquellos paciente con diagnóstico de pancreatitis biliar y sin considerar el grado de severidad, que NO mejoren con el tratamiento médico o desarrollen complicaciones que los haga candidatos a cirugía deberán tener el recurso endoscópico antes de la cirugía.

Los litos pueden ser removidos y evitarse así el riesgo innecesario de la exploración de vías biliares o del duodeno (48).

En un 63% de los pacientes con pancreatitis biliar aguda se encuentran litos impactados en la vía biliar durante las primeras 48 hrs.

Se ha observado que la CPRE y la esfinterotomía dentro de las primeras 72 hrs. si disminuye la morbimortalidad y los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes con pancreatitis biliar aguda.

Son características de nuestra sede : 1.- el ingreso de pacientes con diagnóstico de pancreatitis biliar , la mayoría con score de severidad que las cataloga como formas moderadas , y 2.- la disposición del recurso endoscópico (diagnóstico y terapéutico).

OBJETIVO :

Determinar la eficacia en el manejo de la pancreatitis biliar aguda con CPRE y esfinterotomía en las primeras 72 hrs. del ingreso del paciente al servicio de Cirugía General.

HIPÓTESIS :

No requiere de hipótesis.

DISEÑO :

Es un estudio , abierto, observacional, retrospectivo y transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS :

Pacientes con diagnóstico de pancreatitis biliar aguda que ingresaron al servicio de Cirugía General del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el período de Enero de 1993 a Julio de 1996 y que fueron manejados sin / con CPRE y esfinterotomía (durante las primeras 72 hrs. y después de las 72 hrs. de admisión).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- 1.- Sexo: masculino y femenino
- 2.- Edad: mayores de 16 años
- 3.- Todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis biliar aguda que fueron ingresados al servicio de Cirugía General.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- 1.- Pacientes en los que no se corroboró el diagnóstico de pancreatitis aguda.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN :

- 1.- Pacientes sin el diagnóstico de pancreatitis biliar.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

Edad del paciente.

VARIABLES DEPENDIENTES.

Gravedad de la pancreatitis biliar.
Experiencia del médico endoscopista para realizar la CPRE y la esfinterotomía.
Realización de CPRE antes y después de las 72 hrs.

PARÁMETROS DE MEDICIÓN.

1. Días de estancia intrahospitalaria. (Intervalo)
2. Criterios de Ranson al ingreso y a las 48 hrs.(Nominal)
3. Complicaciones presentes o ausentes.(Nominal).

PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Los datos serán obtenidos del análisis de expedientes clínicos.

CRONOGRAMA.

Fecha de inicio: 1 de abril de 1996. Fecha de término: 30 de octubre de 1996.

RECURSOS.

Dra. Adriana Hernández López. Dr. Mario Quijano, Dr. Felipe González, Dra. Elizabeth Trejo Izquierdo. Dr. Gonzalo Rodríguez Vanegas. : revisión de expedientes y captura de datos así como análisis de resultados.

RECURSOS MATERIALES :

Expedientes clínicos.

RECURSOS FINANCIEROS :

Ninguno.

VALIDACIÓN DE DATOS :

Se utilizará estadística inferencial . Chi cuadrada para variables cualitativas y T Student para variables cuantitativas.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS :

Se utilizarán tablas y gráficas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS :

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo. Capítulo 1. Artículo 17, sección I (Investigación sin riesgo). No requiere hoja de constancia de informe.

RESULTADOS:

Estudio retrospectivo de Enero de 1993 a Julio de 1996, con 138 pacientes con diagnóstico de pancreatitis biliar.

El 95% (131) correspondió al sexo femenino, y el 5% restante (7) al sexo masculino ; con una edad promedio de 40.8 años con rangos de 19 a 75 años.

Con un índice de severidad según los criterios pronósticos de Ranson para pancreatitis aguda moderada en el 100% de los casos.

Al 77.5 % (107) se les realizó CPRE , de estos al 52.3 % (56) durante las primeras 72 hrs. del ingreso.

En el 22.5% restante del total de la muestra, (31) no se efectuó CPRE por que no se dispuso del recurso endoscópico, por decisión del grupo quirúrgico o porque se manejó de primera elección quirúrgicamente.

En el 40.1% (43) de los pacientes se documentó coledocolitiásis y de estos en el 58 % (25) correspondió a pacientes con CPRE antes de las 72 hrs. El 42 % restante de las coledocolitiásis se documentaron mediante CPRE después de las 72 hrs. iniciales con un límite máximo de días en que se efectuó de hasta 8 días.

En total se efectuaron 84 esfinterotomías ; por coledocolitiásis en 43 casos y por decisión del endoscopista (sin coledocolitiásis) en el resto (41) .

La frecuencia de complicaciones secundarias a la esfinterotomía en este estudio fue de 7 % ; en el grupo antes de las 72 hrs. de 2.3% (2 casos) y en el grupo en el que se efectuó posterior a las 72 hrs. de 4.7 % (4 casos) ; con una P = 0.59 .

Las complicaciones reportadas fueron: hemorragia y falla en la extracción del lito.

Sin mortalidad relacionada con el procedimiento endoscópico.

Hubo un 14.3 de complicaciones durante estancia intrahospitalaria sin diferencia con el tiempo de realización de la CPRE.

Las complicaciones en el grupo con CPRE antes de las 72 hrs. fue de 2.1% (con 3 casos), después de las 72 hrs con 2.8% (4 casos), y en aquellos sin CPRE : 13 casos. (9.4 %).

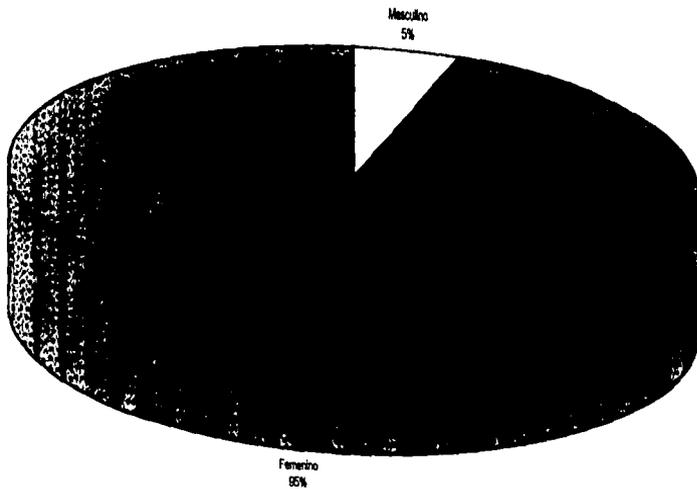
No hay diferencia entre los grupos sometidos a colangiografía endoscópica con una P= 0.98, pero si con el grupo sin CPRE con una P = 0.0001.

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 7.20 (± 3), cuando se efectuó CPRE antes de las 72 hrs., de 9.25 (± 2.88) días cuando se efectuó después de las 72 hrs. y de 12.5 (± 3.8) cuando no se efectuó colangiopancreatografía , que corresponde a pacientes que cursaron un postoperatorio y complicaciones relacionadas con el padecimiento.

La diferencia entre los días de estancia intrahospitalaria entre el grupo con CPRE antes y después de las 72 hrs. es de 2.05 días con un intervalo de confianza al 95% de 0.92 a 3.18 y una P = .001 con un valor de varianza de 32.2

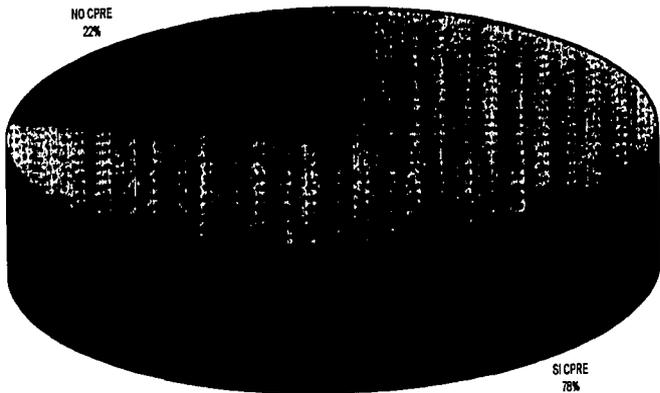
(Ver gráficos en secuencia).

DEMOGRAFIA.



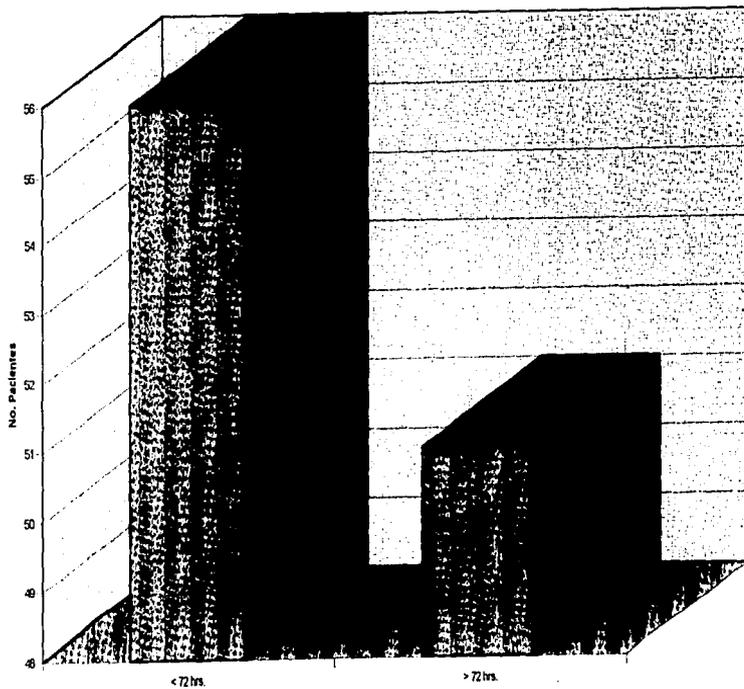
CPRE

NO CPRE
22%

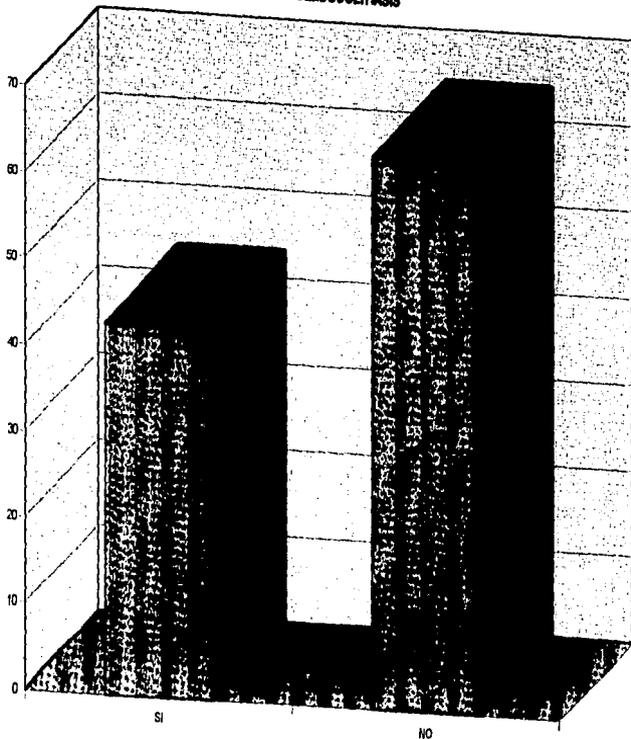


SI CPRE
78%

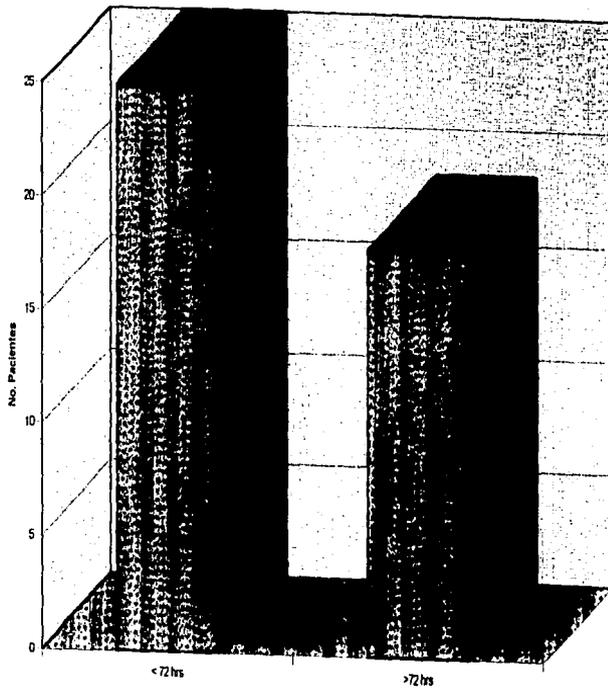
Tiempo de realización CPRE



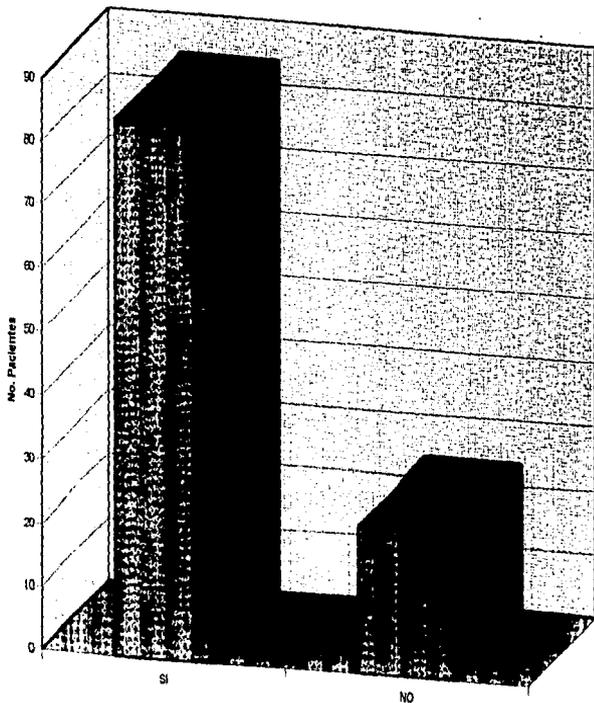
COLEDOCOLITIAS



Diagnóstico de Coledocolitiasis

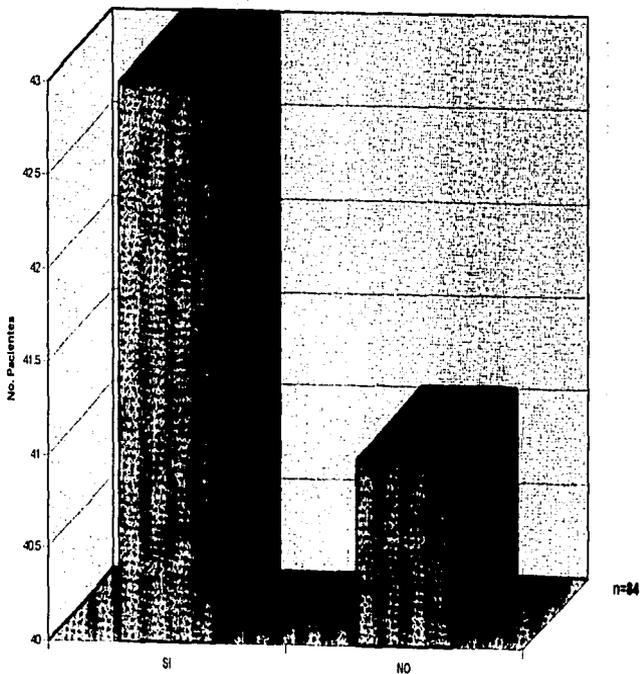


Esfirritotemia

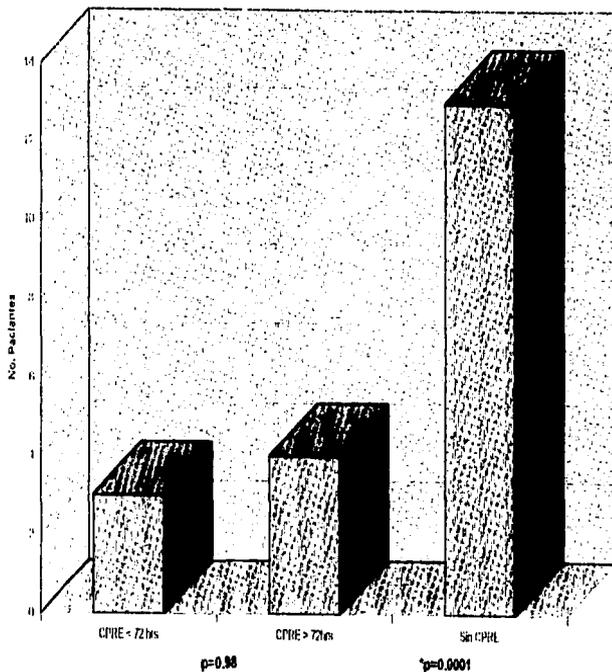


n=107

Esfinterotomía y Colelitiasis



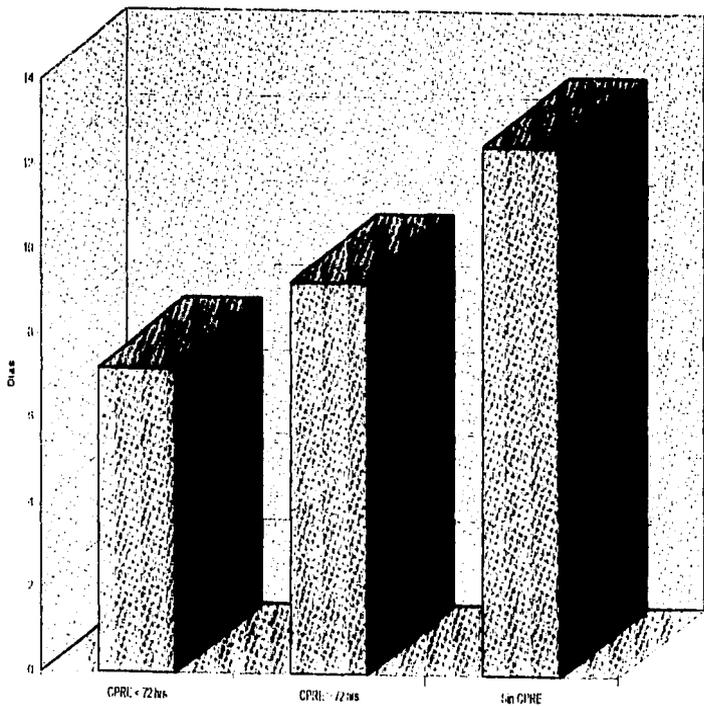
Complicaciones



n=20

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Días de Estancia Intrahospitalaria



CONCLUSIONES :

- 1.- En pacientes con pancreatitis aguda moderada , la CPRE y esfinterotomía es realizada en forma segura.
- 2.- Con la CPRE y esfinterotomía se resuelve la obstrucción bilio-pancreática mejorando el pronóstico de la pancreatitis al eliminar el factor de coledocolitiásis persistente .
- 3.- La utilización de CPRE y esfinterotomía antes de las 72 hrs. reduce significativamente los días de estancia intrahospitalaria porque se resuelve con mayor premura la coledocolitiásis. Queda a criterio del cirujano la decisión del próximo tiempo quirúrgico para colecistectomía.
- 4.- Cuando se comparan los grupos CON y SIN CPRE ; si existen diferencias en número de complicaciones y días de estancia intrahospitalaria.
- 5.- Según nuestra serie no existe diferencia alguna en realizar CPRE antes o después de las 72 hrs. en cuanto a la frecuencia de complicaciones .
- 6.- Recomendamos la utilización del recurso de la CPRE y esfinterotomía antes de las 72 hrs. como parte del tratamiento de la pancreatitis biliar moderada. Así como la consideración del recurso laparoscópico : colecistectomía , una vez resuelto el cuadro agudo.
- 7.- No hay discusión acerca de la utilización del recurso de CPRE, pero todavía no hay un consenso general en la premura de la realización, por lo que hemos iniciado en el Servicio de Cirugía General y en forma conjunta con el Servicio de Endoscopia, un estudio prospectivo, controlado , aleatorizado en pacientes con pancreatitis biliar moderada en donde las variables a considerar son el tiempo de realización del estudio endoscópico : 24 hrs., 25-48 hrs. 49-72 hrs. y como grupo control aquel con CPRE con más de 72 hrs. del ingreso. Por supuesto con resultados aún pendientes.

Tabla 1.
Criterios clínicos de Bank.

Corazón.	Choque, taquicardia mayor de 130 X' arritmia, cambios en el EKG.
Pulmón.	Disnea, PO2 menor 80 mm de Hg. Síndrome de Insuf. Resp. del Adulto.
Riñón.	Flujos urinarios menores a 50 ml / hr. Elevación de azúcares.
Metabolismo.	Hipocalcemia, acidosis, hipoalbuminemia.
Hematológico	Caída de hematocrito, CID.
Neurológico.	Irritabilidad, confusión.
Hemorragia.	Alarma peritoneal.
Otros.	Ileo severo, edema.

Interpretación :
Mayor o igual a 1: Enfermedad severa o potencialmente letal.

Tabla 2.
Criterios clínicos de Ranson.

A la admisión o diagnóstico.	Edad mayor de 55 años.
	Leucocitosis mayor de 16,000 / mm³
	Glicemia arriba de 200 mg/dl.
	DHL mayor de 350 U/ L
Durante las 48 hrs iniciales.	TGO mayor de 250 U / L
	Caída del Ht mayor del 10%
	Elevación de nitrógeno ureico > 5 mg/ dl
	Calcio sérico por debajo de 8 mgr / dl.
	PO₂ arterial menor 60 mm Hg.
	Deficit de base mayor de 4 mEq / L.
	Secuestro de líquidos mayor de 6 L.

La mortalidad se encuentra relacionada con el número de signos

presentes :

-3 = 0.9%

3 ó 4 = 16%

5 ó 6 = 40%

+ 6 = 100%

Tabla 3.
Criterios pronósticos de Ranson.

A la admisión o diagnóstico.	Edad mayor de 70 años.
	Leucocitosis mayor de 18,000/ mm3.
	Glicemia mayor de 220 mg / dl.
	DHL mayor de 400 U / L.
Durante las 48 hrs iniciales.	TGO mayor de 250 U / L.
	Caída del hematocrito mayor del 10%.
	Elevación de nitrógeno ureico
	mayor de 2 mgr / dl.
	Hipocalcemia menor de 8 mg / dl.
	Déficit de base mayor de 5 mEq / L.
	Secuestro de líquidos mayor de 4 L.

Criterios modificados para Pancreatitis Biliar.

Tabla 4.
Criterios modificados por Imrie.

Durante las 48 hrs iniciales.	Leucocitosis mayor de 15,000 /mm³
	Glicemia 10 mmol / L por encima.
	Urea 16 mmol / L por encima.
	PO₂ por debajo de 60 mm Hg.
	Calcio 2.0 mmol / L por debajo.
	DHL mayor de 600 U / L.
	TGO / TGP mayor de 200 microm / L.
	Albúmina menor de 32 g / L.

Modificación de los criterios de Ranson.
Solo contiene 8 factores.

Tabla 5.
Sistema modificado de Glasgow.

Factores.	Edad mayor de 55 años.
	Leucocitosis mayor $15 \times 10^9 / L$.
	Glucemia mayor $10 \text{ mmol} / L$.
	Urea mayor $16 \text{ mmol} / L$.
	PaO₂ menor de 8 Kpa.
	Albúmina menor a $32 \text{ g} / L$.
	Calcio menor a $2.0 \text{ mmol} / L$.
	DHL Mayor de $600 \text{ U} / L$.

Predicción de episodio leve : 0 -2 factores.

Predicción de episodio grave : 3-8 factores.

Tabla 6.
Clasificación de Bhaltazar.

Grado de Pancreatitis	A	Páncreas normal.	0
Aguda.	B	Crecimiento pancreático.	1
	C	Inflamación confinada al páncreas y grasa peripancreática.	2
	D	1 colección líquida .	3
	E	2 o más colecciones líquidas.	4
Grado de necrosis pancreática.		Sin necrosis.	0
		Necrosis de 1/3 de páncreas.	2
		Necrosis de 1/2 de páncreas.	4
		Necrosis > de 1/2 de páncreas.	6

Clasificación de severidad en necrosis pancreática.
Pacientes con 0 ó 1 = 0% Morbilidad y 0% Mortalidad.
Pacientes con 2 = Morbilidad 4% y Mortalidad del 0%.
Pacientes con 7-10 = Morbilidad del 92% y Mortalidad del 17%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Bradley EL III. Complications of pancreatitis. Philadelphia WB Saunders. 1982 ; 1-15
- 2.- Bradley EL III. Acute Pancreatitis : Diagnosis and Therapy. New York Raven Press, Ltd. 1994 ; 27-32 .
- 3.- McMahon MJ. Plasma markers of pancreatic necrosis. Acute Pancreatitis : Diagnosis and therapy New York. Raven press, Ltd. 1994 ; 47- 55.
- 4.- Bradley EL III. A Clinically based classification system for acute pancreatitis. summary of the Atlanta International Symposium. Arch Surg 1993; 128 : 586 - 590.
- 5.- Cushieri A. Hughes JH. Pancreatic reflux during operative choledochography. Br. J. Surg 1973 ; 60 : 93 - 96.
- 6.-Winslet M. Imray C. Biliary acute pancreatitis. Hepato-gastroenterol 1991 ; 38 : 120-123
- 7.- Bedford D. Howerton J. The current role of ERCP in the management of benign pancreatic disease. Endoscopy 1994 ; 26 : 113-119.
- 8.- Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1901; 121: 182-8.
- 9.-Acosta JM. Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. N Engl J Med 1974 ; 190 : 484-7.
- 10.- Kelly TR. Swaney PE. Gallstone pancreatitis. The second time around. Surgery 1982 ; 92 : 571-5.
- 11.-Neoptolemos JP. Davidson BR . Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of " idiopathic " pancreatitis. Br. J. Surg 1988 ; 75 : 450 - 453.
- 12.- Nanakram A. Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1991; 86 (10) : 1385-1391.
- 13.-Bank S. Wise L. Risk factors in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1983 ; 78 : 637-40.

- 14.-Ranson JHC. Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. J. Surg Res 1977 ; 22 : 79-91
- 15.- Ranson JHC. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis. A review. Am J Gastroenterol 1982 ; 77 : 633-8.
- 16.-Knaus WA draper EA. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985 ; 13 : 818-29.
- 17.-Balthazar EJ. Robinson DL. Acute pancreatitis : Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990 ; 174 : 331-6
- 18.-Zimmon D. What is the role of the endoscopy in the management of biliary pancreatitis, and when should it be utilized ? . Am J Gastroenterol 1990 ; 85 (1): 9-11.
- 19.-Tenner S. Dubner H. Predicting gallstones pancreatitis with laboratory parameters : A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994 ; 89 : 1863-1866.
- 20.- Sadowki DC. Todd JK. Biochemical models as early predictors of the etiology of acute pancreatitis. Dig Dis Sci 1993; 38 : 637-643.
- 21.- Ros E. Navarro B. Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis : prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy . Gastroenterology 1991 ; 101 : 1701-9 .
- 22.-ACG 1996 Update in Clinical Gastroenterology. American College of Gastroenterology. Convention and Trade Center, Seattle Washington. USA. Session IIB : Pancreas. 373-403.
- 23.-Cotton PB. Endoscopy and pancreatic disease. Annual of Gastrointestinal endoscopy. 97-107.
- 24.- LaFeria G. Gordon B. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Pancreas 1986 ; 1 (2) : 160-163.
- 25.-Johnson G. Cass O. Post-ERCP pancreatitis : a comparative study of patients with and without pancreatic duct injection at the time of ERCP. Gastrointest Endosc 1993 ; 39 : 658-664.
- 26.- Howarton DH. Geenen J. Post- ERCP : is there increased risk at repeat ERCP ? Gastrointest Endosc 1988 ; 34 : 386-389.

- 27.-Cotton PJ, Beales JSM. Endoscopic pancreatography in the management of acute pancreatitis. *Br Med J* 1974 ; 1 : 607-11.
- 28.- Scholmerich J, Gross V. Detection of biliary origin of acute pancreatitis : comparison with laboratory test, ultrasound, computed tomography and ERCP. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 830-833.
- 29.- Lai EC, Lo CM. Acute pancreatitis: The role of ERCP in 1994. *Endoscopy* 1994 ; 26 : 488-492.
- 30.- Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis : a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988 ; 104 : 600-605.
- 31.- Welch JP, White CE. Acute pancreatitis of biliary origin : is urgent operation necessary ? *Am J Surgery* 1982 ; 143 : 120-126.
- 32.-Choi TK, Siu WN. Surgery during acute pancreatitis. Observation in 50 patients. *Am J. Surg* 1987; 153 : 369-373.
- 33.- Ranson JHC. What's new in general surgery. The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1990 ; 211 (4) : 382-392.
- 34.-Burch JM, Feliciano DV. Gallstone pancreatitis. The question of time. *Arch Surg* 1990 ; 125 : 853-860.
- 35.- Stone HH, Fabian TC. Gallstone pancreatitis : biliary tract pathology in relation to time of operation. *Ann Surg* 1982 ; 194 : 305-312.
- 36.- Acosta JM, Pellegrini CA.. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery* 1980 ; 88 (1) : 118 -125.
- 37.-Neoptolemos JP, Carr-locke DL. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988 ; 2 : 979-83.
- 38.- Fan ST, Lai ECS. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328 : 228-32.
- 39.- Carr-Locke DL.. Role of endoscopy in gallstone pancreatitis. *Am J Surg* 1993 ; 165 : 519-521.

- 40.- Nowak A. Urgent endoscopic sphincterotomy vs. conservative treatment in acute biliary pancreatitis : a prospective, controlled trial. Hepato-gastroenterol 1990 ; 37 (suppl II) : A5 (Abst).
- 41.- Cooperman A, Siegel J. Gallstone Pancreatitis : combined endoscopic and laparoscopic approaches. J. Laparoendosc Surg 1991 ; 1 (2) : 115-117.
- 42.- Pellegrini CA. Surgery for gallstone pancreatitis. Am J Surg 1993 ; 165 : 515-518.
- 43.- Neoptolemos JP, London NJM. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. Br. J. Surg 1993 ; 80 : 94-99.
- 44.-Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. N Engl J Med. 1996 ; 335 (13) : 961-963.
- 45.- Ott, DJ, Gilliam JH III. Interventional endoscopy of the biliary and pancreatic ducts: current indications and methods. AJR ; 1992 ; 158: 243 - 250.
- 46.- Freeman ML, Nelson DB. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996; 335 (13) : 909-918-
- 47.- Neoptolemos JP, Stonelake P. Endoscopic sphincterotomy for acute pancreatitis. Hepatogastroenterol 1993.
- 48.-Neoptolemos JP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in necrotizing pancreatitis. Acute pancreatitis : Diagnosis and therapy , 1994. New York. Raven Press, Ltd. 69 - 76.
- 49.- Huibregtse K. Endoscopic management of diseases of the pancreas. Am J. Gastroenterol 1994 ; 89 (8) : 566-577.