



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS EN LA TERAPIA
INTENSIVA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA:

DIANA IVONNE REYES GONZALEZ

M. en C. SANDRA LUZ LIZÁRRAGA LÓPEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE

CO TUTOR DE TESIS

M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA

TUTOR METODOLÓGICO

CD. DE MÉXICO, D.F., FEBRERO DE 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS
CON PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS EN LA TERAPIA
INTENSIVA**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO
EN ESTADO CRÍTICO



M. en C. SANDRA LUZ LIZARRAGA LOPEZ
TUTOR DE TESIS



DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE
CO-TUTOR DE TESIS



M. en C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTOR METODOLOGICO

INDICEINDICE

INDICE

Contenido	Pagina
Resumen estructurado	4
Introducción	5
Epidemiología	5
Etiología	7
Fisiopatología	10
Manifestaciones clínicas	12
Pruebas de diagnóstico	13
Estudios de imagen	14
Tratamiento	16
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Material y métodos	19
Análisis estadístico	23
Consideraciones éticas	23
Resultados	24
Discusión	33
Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	38

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES PEDIATRICOS CON PANCREATITIS AGUDA INGRESADOS EN LA TERAPIA INTENSIVA

RESUMEN:

Introducción: La pancreatitis aguda se define como la inflamación reversible del parénquima pancreático y esta caracterizada por la presencia de edema intersticial, infiltrado agudo de células inflamatorias y grados diversos de apoptosis celular, necrosis y hemorragia. Se han planteado cinco etiologías principales las cuales son: biliar, medicamentos, idiopática, enfermedad sistémica y trauma. La incidencia de pancreatitis aguda en pediatría ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas, en especial como evento adverso de algunos medicamentos. El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere dos de los siguientes criterios: dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda, niveles de amilasa o lipasa sérica mayor o igual a 3 veces el valor superior normal y hallazgos de imagen consistentes con pancreatitis aguda. Esta investigación discurre en determinar los factores de riesgo y las características epidemiológicas de los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva con el diagnóstico de pancreatitis así como la evolución que realizaron durante su estancia.

Objetivo: Identificar las características clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda ingresados a la unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2014. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva con diagnóstico de pancreatitis aguda en un periodo de cinco años (primero de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014), en los cuales se identificaron las características clínicas reportadas en la historia clínica, así como estudios de laboratorio y gabinete.

Resultados. En un periodo de 5 años, 33 pacientes cumplieron con los criterios de pancreatitis a la terapia intensiva, la edad promedio de 10.5 años, el 51.5% femeninos y el 48.5% masculinos. La patología de base más frecuente fue 40% con un padecimiento hemato-oncológico, 27% padecimiento inmunológico, 12% estaban sanos, 6% el origen fue traumático, 3% secundario a diabetes y 12% de causa variable. La manifestación clínica inicial fue dolor en epigastrio y vómito. La amilasa al momento del diagnóstico fue de 901.36 U/l (DE de 1151.5) y la media para la lipasa fue de 1097.64 U/l (DE de 1388.6). 87% tuvieron niveles de amilasa superiores a 180 U/l y 51% niveles superiores a 600 U/l. El promedio en días de la duración del cuadro de pancreatitis aguda fue de 10 días, el estudio de gabinete: ultrasonido abdominal (USG) 55%, al 36% tomografía y al resto ambos estudios para confirmar el diagnóstico.

Conclusiones: La prevalencia de pancreatitis en la edad pediátrica ha incrementado en los últimos años, sobre todo como complicación de tratamiento de las enfermedades emergentes como son los procesos oncológicos e inmunológicos; es de vital importancia la identificación de los datos clínicos y la correlación con medicamentos administrados que tienen como evento adverso la inflamación pancreática, pero sobretodo establecer el tratamiento adecuado para evitar complicaciones severas.

Palabras claves: *pancreatitis en niños, manifestaciones clínicas, niños críticamente enfermos.*

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda se define como la inflamación reversible del parénquima pancreático y esta caracterizada por la presencia de edema intersticial, infiltrado agudo de células inflamatorias y grados diversos de apoptosis celular, necrosis y hemorragia. De acuerdo a la definición del Simposium de Atlanta realizado en 1992, la pancreatitis aguda fue definida como un proceso inflamatorio agudo del páncreas que también puede involucrar al tejido peripancreático y/o a órganos y sistemas lejanos.¹

Se reconocen dos formas de pancreatitis, la aguda y la crónica. La pancreatitis aguda es un proceso reversible, mientras que la pancreatitis crónica es irreversible. La pancreatitis aguda es la de mayor prevalencia y la mayoría de los pacientes tienen un único episodio de pancreatitis. Un pequeño número de pacientes tienen episodios recurrentes de pancreatitis aguda y tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis crónica.²

Epidemiología

Es la causa de más de 230,000 hospitalizaciones de adultos por año en los Estados Unidos y se estima que tiene un costo de \$4.6 a 4.8 billones/año.³

Los datos en niños con pancreatitis aguda son limitados, pero estos sugieren importantes diferencias con los de los adultos.⁴ La incidencia de pancreatitis en el grupo de edad pediátrica ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas.⁵ Sin embargo, estos datos están confinados a limitadas series de localizaciones geográficas específicas. No es claro si el incremento se atribuye a factores locales o un cambio general en la epidemiología de esta enfermedad.⁶

Dos estudios han examinado la incidencia de la pancreatitis aguda en niños, uno en Estados Unidos (Children's Hospital Pittsburgh) en el cual se estima una incidencia de 13.2 casos en 100,000 niños por año,⁷ y el otro de Australia (Royal Children's Hospital, Melbourne) el cual estima una incidencia de 3.6 casos en 100,000/año.⁵ En promedio la estancia hospitalaria para niños con pancreatitis aguda y el costo de hospitalización por sí sola es de \$200 millones/año. El costo agregado de hospitalización prolongada debido a complicaciones de la enfermedad, estancia en unidad de cuidados intensivos, procedimientos quirúrgicos, pruebas bioquímicas y de imagen no se puede estimar porque se carece de dichos datos. Además del tiempo de trabajo perdido por parte de los miembros de la familia y los costos por las consultas de seguimiento. Estas estimaciones demuestran que la pancreatitis aguda es un problema de salud importante y una carga económica para la sociedad, y es mucho más común de lo que previamente se pensaba.⁶

En la República Mexicana, los informes de pancreatitis aguda en niños son aislados y pocas estadísticas al respecto. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Rojas y colaboradores informaron de cinco casos en un periodo de seis meses.⁸ En 1991, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se reportaron tres casos de pancreatitis aguda de un total de 6984 egresos hospitalarios, es decir, 6.5 casos por cada 10,000. Para 2008 se presentaron 16 casos, tres veces más que en el último periodo reportado.⁹

Etiología

En los niños la etiología de la pancreatitis es muy diversa;. López y cols, en 2002 reportan una incidencia de 2 a 9 casos por año.¹⁰ Sánchez y cols, en 2007 reportaron que la incidencia de pancreatitis aguda ha incrementado en los últimos 15 años de 0.33% en 1990 a 5.3% en 2005; esta tendencia no ha sido lineal, pero la proporción de casos nuevos ha permanecido elevada en los últimos cinco años.¹¹ La creciente incidencia y reconocimiento de nuevas etiologías resulta en la división de algunas categorías mencionadas en reportes previos. El análisis de datos disponibles sugieren cinco etiologías principales de pancreatitis aguda en niños son: biliar, medicamentos, idiopática, enfermedad sistémica y trauma; seguidas de infecciones, enfermedades metabólicas y hereditarias; lo anteriormente descrito se menciona en la Tabla 1.¹²

La pancreatitis fue atribuida a medicamentos en menos de un cuarto de los niños en muchos estudios. Los medicamentos más comunes fueron ácido valpróico, L-asparaginasa, prednisona y 6-mercaptopurina. No está claro el mecanismo para el desarrollo de pancreatitis inducida por medicamentos. La interpretación de la relación causa-efecto entre el fármaco y la pancreatitis es difícil y debe abordarse cautelosamente. Por ejemplo, muchos pacientes que reciben prednisona tienen una enfermedad sistémica que por sí misma puede predisponer a pancreatitis.¹²

TABLA 1. Etiología de la pancreatitis aguda en niños

	Frecuencia (% de total de casos)
Biliar	10-30
Medicamentos	<25
Idiopático	13-34
Enfermedad multisistémica	33
Trauma	10-40
Infecciones	<10
Metabólica	2-7
Hereditaria	5-8

¹²Bai H, Lowe M, Husain S. What Have We Learned About Acute Pancreatitis in Children? J PediatrGastroenterolNutr. 2011.

Raja y colaboradores reportan una cohorte de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con un riesgo acumulado de 5 a 9% de pancreatitis aguda asociada a L-asparaginasa. De dicha cohorte, 5 a 7% desarrolló pancreatitis aguda asociada a L-asparaginasa, la cual es ligeramente más baja que los reportes previos de incidencia de pancreatitis asociada a L-asparaginasa, lo cual puede ser reflejo en parte a las diferencias en la definición de pancreatitis asociada L-asparaginasa en los diferentes estudios. En esta cohorte aún no se ha encontrado ningún parámetro clínico asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis asociada a L-asparaginasa. La conclusión ha sido que dado que la L-asparaginasa se ha convertido en uno de los fármacos cada vez más aplicados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil y la pancreatitis asociada a L-asparaginasa es una de las complicaciones más graves de esta terapia, existe la necesidad de identificar factores de riesgo de pancreatitis asociada a L-asparaginasa, mejorar la definición y clasificación, y evaluar el riesgo de

desarrollar complicaciones a largo plazo en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda.¹³

L-asparaginasa se ha asociado con pancreatitis aguda, hiperlipidemia severa, reacciones alérgicas, trombosis y hepatotoxicidad. La pancreatitis asociada a L-asparaginasa ocurre en 2-18%. La patogénesis es desconocida, pero la pancreatitis asociada a L-asparaginasa sigue siendo una de las razones más comunes para discontinuar de forma prematura el tratamiento con L-asparaginasa. Raja y cols, refieren en 2012 que la incidencia de pancreatitis aguda asociada a L-asparaginasa no parece diferir entre las distintas preparaciones de L-asparaginasa.¹⁰

Respecto a otros medicamentos asociados con pancreatitis, Halalsheh y cols. en 2013 reportaron dos casos, el primero un paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda de 12 años que recibió tratamiento de inducción a la remisión que incluyó L-asparaginasa, prednisolona y 6 mercaptopurina; en la semana 8 curso con un primer evento de pancreatitis asociado a L-asparaginasa, por lo que fue omitida de su protocolo y 5 semanas después, ya en mantenimiento con 6 mercaptopurina presentó un segundo cuadro, durante el cual se excluyeron otras causas de pancreatitis. En la semana 28 y 43 curso con 2 episodios más de pancreatitis. Después del cuarto episodio se realizó un ultrasonido abdominal que sugería la presencia de cálculos biliares que no se identificaron por cirugía. En la semana 56 presentó un quinto evento de pancreatitis aguda. Tras cinco episodios, se suspendió 6-mercaptopurina y se realizó rotación de quimioterapia, no volviendo a presentar otro evento de pancreatitis. El segundo paciente de 13 años fue diagnosticado con linfoma linfoblástico con masa mediastinal, la fase de inducción

se inició con vincristina, L-asparaginasa, daunorrubicina y prednisolona, con respuesta completa. En la semana 4, presentó un evento de pancreatitis aguda el cual remitió. Sin embargo, presentó otro episodio 10 días después de haberse administrado una dosis alta de metotrexato y 6-mercaptopurina. Por lo cual se decidió suspender este último fármaco y se sustituyó por 6-thioguanina, la cual se inició con el 80% de la dosis previa y se incrementó gradualmente sin evidencia de pancreatitis.¹⁴

TABLA 2. Fármacos que causan pancreatitis aguda

Fármacos
Salicilatos
Paracetamol
Fármacos citotóxicos (L-asparaginasa)
Corticoesteroides
Inmunosupresores (Azatioprina, 6-mercaptopurina)
Tiazidas
Valproato de sodio
Tetraciclina
Eritromicina

Sánchez A, García J. Pancreatitis Aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(1):3-10.

Fisiopatología

La pancreatitis aguda resulta del daño al páncreas y la subsecuente respuesta inflamatoria que puede involucrar al tejido, órganos adyacentes y lejanos. La teoría que prevalece de la fisiopatología de la pancreatitis incluye distintas etapas. La primera, un evento que inicia el proceso de daño a las células acinares. La lesión del tejido pancreático se produce tanto por el factor agresor como por la activación secundaria del tripsinógeno que desencadena la respuesta inflamatoria

subsecuente, la cual se caracteriza por ser de tipo Th1, es decir, con la participación primordial de las células CD40, linfocitos B, T y monocitos. El progreso del daño pancreático produce isquemia microvascular y obstrucción de los acinos pancreáticos, por lo que se perpetua el daño ocasionado por las enzimas pancreáticas.¹⁵ Aunque las citocinas no inducen por sí mismas la pancreatitis, si participan en la progresión de la misma. Las citocinas proinflamatorias producidas por el páncreas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), las interleucinas 1 β , 6 y 8, modulan la respuesta inflamatoria local y sistémica al circular por el sistema porta y estimular a las células de Kupffer hepáticas.¹⁶ Otros estudios sugieren un papel importante de los radicales libres de oxígeno en el proceso de inflamación de la glándula pancreática. Estos radicales reaccionan con los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular, causando peroxidación y desintegración celular. El papel quimiotáctico de estos radicales sobre los leucocitos polimorfonucleares y su capacidad de daño tisular también influyen en este proceso.¹⁷

La tripsina y la quimiotripsina pueden causar edema, necrosis y hemorragias; la elastasa destruye la pared de los vasos sanguíneos generando hemorragia; la bradicinina y la calicreína inducen permeabilidad vascular y edema; la fosfolipasa A2 genera daño pulmonar.¹⁶

La magnitud de esta respuesta inflamatoria determina la severidad del cuadro clínico y puede llevar a complicaciones tales como necrosis pancreática, choque y falla orgánica.¹⁸

En condiciones normales, existen diversos mecanismos protectores dentro del páncreas para limitar el desarrollo de la pancreatitis en los que se incluyen la

compartimentalización de las enzimas pancreáticas y el gen inhibidor de la tripsina secretora pancreática (SPINK1) y la autodegradación de la tripsina.¹⁹ Se ha sugerido que estas mutaciones no causan por sí mismas pancreatitis, pero actúan como un factor agravante para el desarrollo o la exacerbación de esta, cuando es causada por otros factores, ya sean genéticos o ambientales.²⁰

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de la pancreatitis aguda son variables y van desde dolor abdominal leve hasta manifestaciones sistémicas, como desequilibrios metabólicos y choque. El 80% a 95% de los pacientes presentaron dolor abdominal. La localización más común del dolor fue la región epigástrica (62% a 89%).^{21,22,23} En los niños que aún no tienen lenguaje verbal, la irritabilidad fue un motivo de consulta frecuente y puede ser el motivo de consulta en este grupo de edad. El segundo síntoma más común fue náusea o vómito, el cual se reportó en 40% a 80% de los pacientes.²⁴

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere dos de los siguientes criterios:¹

- dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda
- niveles de amilasa o lipasa sérica mayor o igual a 3 veces el valor superior normal
- hallazgos de imagen consistentes con pancreatitis aguda

Pruebas diagnósticas

Generalmente, la elevación de los niveles de las enzimas pancreáticas, amilasa y lipasa, confirma el diagnóstico.²⁴ La amilasa se eleva dentro de las primeras 2 a 12 horas después del inicio del cuadro. Se ha considerado que para que pueda ser útil en el diagnóstico, la elevación debe ser mayor de tres veces el valor normal (90 UI/L). Se ha observado que hasta 40% de los niños con pancreatitis clínica evidenciada por estudios de imagen, tienen niveles normales de enzimas pancreáticas.²⁵ La hiperamilasemia no es específica y puede ser causada por otros trastornos intraabdominales graves, como apendicitis, obstrucción intestinal, colecistitis, o bien, por enfermedad de las glándulas salivales o por insuficiencia renal, donde existe un pobre aclaramiento de la enzima. Normalmente, 60% de la amilasa sérica es salival; el resto es pancreática, por lo que, ante la duda, podría determinarse la isoamilasa pancreática.²⁶

La lipasa sérica está elevada en un evento de pancreatitis aguda y permanece así por más tiempo que la amilasa; además presenta mayor sensibilidad y especificidad que esta. Los niveles diagnósticos son los que se encuentran tres veces por arriba del valor normal (200 UI/L). Dado que la lipasa también se encuentra en la mucosa intestinal, gástrica, tejido adiposo, leucocitos y leche materna, puede elevarse en el suero de pacientes con otros trastornos abdominales. No existe una correlación entre la concentración sérica de esta y el grado de gravedad de la enfermedad. Se ha reportado que la elevación simultánea de amilasa y de lipasa en pacientes pediátricos posee mayor sensibilidad, hasta de 94%, que la elevación exclusivamente de amilasa. Por esto, la determinación

aislada de amilasa es insuficiente para establecer el diagnóstico, sobre todo en niños pequeños.^{27, 26}

La normalización de las enzimas ocurre en forma lenta. Incluso, se ha reportado que estas, en general, permanecen elevadas dos veces por encima del valor normal por siete días y, en algunos casos, hasta por un mes. Por eso no es raro que algunos pacientes egresen asintomáticos y aún con elevación de las enzimas pancreáticas aunque, definitivamente, en menor proporción que los valores que tenían a su ingreso.²⁴

Estudios de imagen

El ultrasonido es el primer estudio que generalmente se realiza en estos pacientes, ya que es de fácil accesibilidad, no es invasivo y no implica radiación para el paciente. Tradicionalmente, se consideraban como hallazgos sugestivos de pancreatitis el incremento del tamaño de la glándula pancreática y la disminución de su ecogenicidad; sin embargo, a través de los años se ha observado que estos cambios tienen una baja sensibilidad, pues hasta en 50% de los casos de pancreatitis aguda se ha reportado una glándula de tamaño normal y solo en 10% presenta hipoecogenicidad. El ultrasonido también es útil en la detección de pseudoquistes, complicación común de la pancreatitis aguda, generalmente son solitarios, localizados dentro o fuera del páncreas, tienen una apariencia anecoica con bordes bien definidos y reforzamiento posterior. La pancreatitis hemorrágica tiene una presentación variable, dependiendo de la fase de la enfermedad. Puede observarse con apariencia de una masa hiperecoica en fases tempranas hasta como un quiste en fases tardías.²⁸

La tomografía computarizada con medio de contraste es el estudio de elección para el diagnóstico de la pancreatitis traumática y de la pancreatitis de otra etiología. Se utiliza como complemento del ultrasonido, cuando este no muestra información suficiente para confirmar la pancreatitis. No obstante, hasta un tercio de los casos puede carecer también de hallazgos radiográficos. En casos graves, puede observarse crecimiento pancreático, disminución heterogénea de la densidad del parénquima pancreático, mala definición del contorno de la glándula y líquido peripancreático. Así mismo, puede observarse a través de la tomografía la extensión de la necrosis pancreática y la inflamación de la grasa peripancreática, ocasionalmente, puede visualizarse el engrosamiento asociado de la pared intestinal.²⁹

Muchos pacientes con pancreatitis aguda no requieren una TAC. La indicación para realizarla al ingreso es para distinguir la pancreatitis aguda de otras condiciones intraabdominales serias, mientras que para realizarla con contraste pocos días después del ingreso será útil para distinguir la pancreatitis intersticial de la necrozante cuando hay evidencia clínica de incremento en la severidad.³⁰

La clasificación de Atlanta (Tabla 3) fue mundialmente aceptada y esta clasifica la pancreatitis de acuerdo a la severidad en leve y severa. Los criterios de severidad (Tabla 4) incluyen complicaciones locales (especialmente necrosis pancreática pero también se incluyen abscesos y pseudoquistes) y/o complicaciones sistémicas (choque, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y sangrado gastrointestinal).³¹

TABLA3. Clasificación de Atlanta

Categorías	Definición
Leve	Sin falla orgánica y sin complicaciones locales
Severa	Con falla orgánica y/o complicaciones locales (necrosis pancreática, absceso o pseudoquiste)

TABLA 4. Definiciones de complicaciones de la pancreatitis aguda.

Complicaciones locales:

- Necrosis: áreas focales o difusas de parénquima pancreático no viable, típicamente asociadas a necrosis de la grasa peripancreática
- Pseudoquiste: colecciones de jugo pancreático rodeadas por una pared de tejido de granulación o fibroso que se desarrolla como consecuencia de una pancreatitis aguda, pancreatitis crónica o traumatismo pancreático
- Absceso: colección de pus bien definida intrabdominal, habitualmente en la proximidad del páncreas, conteniendo escasa o nula cantidad de necrosis y que se desarrolla tras una pancreatitis aguda o un traumatismo pancreático

Complicaciones sistémicas:

- Insuficiencia respiratoria: $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$
- Choque: presión arterial sistólica $< 90 \text{ mmHg}$
- Insuficiencia renal: creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ tras rehidratación
- Hemorragia digestiva alta: $> 500 \text{ ml/24 horas}$

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis aguda es fundamentalmente de soporte. El objetivo principal consiste en limitar la secreción exócrina del páncreas, mantener

un estado hídrico óptimo y detectar oportunamente las complicaciones inmediatas y las que a largo plazo se presenten.

El manejo de la pancreatitis aguda difiere de acuerdo a la severidad. Según los Criterios de Atlanta aproximadamente el 75% de los pacientes tienen una enfermedad leve con un índice mortalidad por debajo del 1%.³² La mortalidad se incrementa por arriba de 20% si la enfermedad progresa o es una forma severa necrozante y en los casos más severos la mortalidad puede elevarse a 30-40%.³³

En los casos graves se utiliza el octreótido, un análogo sintético de la somatostatina, que tiene la particularidad de poseer una vida media de aproximadamente 90 minutos por vía subcutánea. Este se utiliza con la finalidad de inhibir algunas funciones fisiológicas como son la motilidad gastrointestinal, la secreción del ácido gástrico, de la pepsina y el factor intrínseco, la secreción intestinal de agua y electrolitos, así como de disminuir el flujo esplácnico, la secreción de enzimas pancreáticas y la contractilidad de la vesícula.¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis aguda constituye una entidad poco frecuente en niños, aunque algunos estudios publicados recientemente hablan sobre un aumento en el número de casos por año.³

Los casos severos que requieren ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva, suelen tener un curso rápidamente progresivo que puede llegar a tener una mortalidad hasta del 40%.³⁴

La etiología de la pancreatitis es importante establecerla debido a que el reconocimiento de nuevas etiologías resulta en la división de algunas categorías mencionadas en reportes previos; además de que es importante la interpretación de la relación causa efecto entre los fármacos asociados y diagnóstico de pancreatitis aguda ya que muchos pacientes pueden cursar con una enfermedad sistémica que por sí misma puede predisponer a pancreatitis y además recibir alguno de los fármacos asociados como tratamiento. Por lo cual, es importante identificar los factores de riesgo para las formas de enfermedad complicada tanto local como sistémica.

JUSTIFICACION

La pancreatitis aguda constituye una entidad poco frecuente en pediatría, nuestra experiencia clínica muestra que en los últimos años existe un incremento de su incidencia como causa de ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, en especial como evento adverso de algunos medicamentos. Sin embargo se desconoce la incidencia específica en la edad pediátrica y aún más en la población mexicana.

Por tal motivo es de vital importancia realizar un diagnóstico precoz, diferenciando en primera instancia, si se trata de un caso leve o severo de pancreatitis aguda, para realizar un manejo oportuno y adecuado, evitando estancias hospitalarias prolongadas, ingresos a terapia intensiva así como complicaciones posteriores que pongan en mayor riesgo la vida del paciente.

Existen pocos reportes en la literatura que hablen sobre los factores de riesgo, la frecuencia y tasas de complicaciones en pacientes pediátricos mexicanos con

pancreatitis aguda. Determinar las características clínicas y su morbi-mortalidad de los pacientes que cursan con pancreatitis aguda que ingresan a la terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría lo cual permitirá un tratamiento oportuno y la disminución de complicaciones graves.

OBJETIVOS

1. Identificar las características clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda ingresados a la unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2014.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo: pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Pancreatitis aguda que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica de un hospital de tercer nivel de atención en México,

Población elegible: pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Pancreatitis aguda que fueron ingresados al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Pancreatitis aguda que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva mediante dos de los siguientes criterios: dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda, niveles de amilasa o lipasa sérica mayor o igual 3

veces el valor superior normal y hallazgos de imagen consistentes con pancreatitis aguda.

2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Pacientes con pancreatitis aguda independientemente de la etiología de la misma.

Criterios de exclusión

1. Pacientes no ingresados al servicio de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría

Ubicación del estudio

Servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Definición operacional de las variables

TABLA 5. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES			
VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sexo	Género biológico del paciente.	Cualitativa	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa	Meses
Diagnóstico de base	Se tomara el diagnostico de base previo al diagnóstico de pancreatitis aguda. Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Leucemia Aguda Linfoblástica Leucemia aguda mieloblástica Lupus Eritematoso Sistémico

			Síndrome Hemofagocítico Síndrome antifosfolípido Diabetes mellitus
Medicamentos	Uso de fármacos asociados con presencia de pancreatitis aguda.	Cualitativa	L-asparaginasa 6 Mercaptopurina Esteroides
Fecha de la quimioterapia	Día de la última dosis de quimioterapia administrada. Cosignada en el expediente clínico	Fecha	
Fecha del diagnóstico de pancreatitis aguda	Día en que se realizó el diagnóstico de pancreatitis aguda. Cosignada en el expediente clínico	Fecha	
Días transcurridos a partir de la última dosis de quimioterapia al día de diagnóstico de pancreatitis aguda	Número de días a partir de la última dosis de quimioterapia y el día del diagnóstico de pancreatitis aguda.	Cuantitativa	Días
Manifestación Clínica	Signo o síntoma asociado al diagnóstico de pancreatitis aguda	Cualitativa	Dolor epigástrico Náusea Vómito

Amilasa al diagnóstico	Amilasa sérica al momento del diagnóstico	Cuantitativa	U/L
Lipasa al diagnóstico	Lipasa sérica al momento del diagnóstico	Cuantitativa	U/L
Gabinete inicial	Estudio de gabinete realizado para el diagnóstico de pancreatitis aguda		Ultrasonido abdominal Tomografía axial computarizada de abdomen simple y/o contrastada
Duración de la pancreatitis	Días transcurridos a partir de la fecha de diagnóstico de pancreatitis aguda y la remisión de la sintomatología	Cuantitativa	
Amilasa final	Amilasa sérica al ceder la sintomatología	Cuantitativa	
Lipasa final	Lipasa sérica al ceder la sintomatología	Cuantitativa	
Complicaciones	Definir	Cualitativa	Pancreatitis necrótico hemorrágica Sepsis Insuficiencia respiratoria Derrame pleural Choque séptico

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se realizó un listado de los pacientes que ingresaron al servicio de terapia intensiva que cursaron con el diagnóstico de pancreatitis aguda.
- Se realizó la búsqueda de expedientes para determinar cuáles cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó la recolección de los datos de los expedientes en la hoja de recolección de datos que incluye edad, diagnóstico de base, fecha del diagnóstico, manifestaciones clínicas, amilasa y lipasa al momento del diagnóstico, si se realizó estudio de imagen realizado al diagnóstico, amilasa y lipasa a la remisión del cuadro, si curso con complicaciones establecer de que tipo.
- Se creo una base de datos en Excel donde se integrará toda la información recolectada para su posterior análisis con el programa estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizo un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se reportan en frecuencia o proporciones y las variables cuantitativas se reportan con medidas de resumen y de dispersión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se considera una investigación sin riesgo en base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, como se especifica

en el **Capítulo I, Artículo 17.-I.- Investigación sin riesgo**: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Los datos obtenidos, serán utilizados solamente con fines de investigación respetando la confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS

Ingresaron 33 pacientes con pancreatitis a la terapia intensiva en un periodo de 5 años siendo la edad promedio de 10.5 años, de los cuales: el 51.5% (17) fueron pacientes del sexo femenino y el 48.5% (16) fueron del sexo masculino.

De los 33 pacientes que cursaron con pancreatitis aguda: (Grafico 1) 13 cursaban con un padecimiento hemato-oncológico, de ellos: 3 correspondían a leucemia linfoblástica aguda preB de riesgo habitual y 6 a leucemia linfoblástica aguda preB de alto riesgo; los 4 restantes correspondían a: leucemia aguda mieloides M6, linfoma linfoblástico, leucemia aguda linfoblástica de células T de alto riesgo con masa mediastinal y leucemia aguda mieloblástica M4. (Gráfico 2)

Nueve pacientes cursaban con un padecimiento inmunológico de los cuales: 5 eran portadores de lupus eritematoso sistémico y los 4 restantes eran portadores de distintos padecimientos inmunológicos (Síndrome hemofagocítico, Síndrome antifosfolípido, Vasculitis sistémica y Síndrome hiperIgE) (Gráfico 3).

El resto de los pacientes fueron: 4 pacientes sanos sin patología previa, 2 pacientes con antecedente de trauma cerrado de abdomen, 1 paciente con diabetes mellitus y 4 pacientes de patología diversas (acidemia metilmalónica, enfermedad mixta del tejido conectivo, neurofibromatosis, cuadro de pancreatitis previa).

Grafica 1. Frecuencia por Diagnóstico de Base

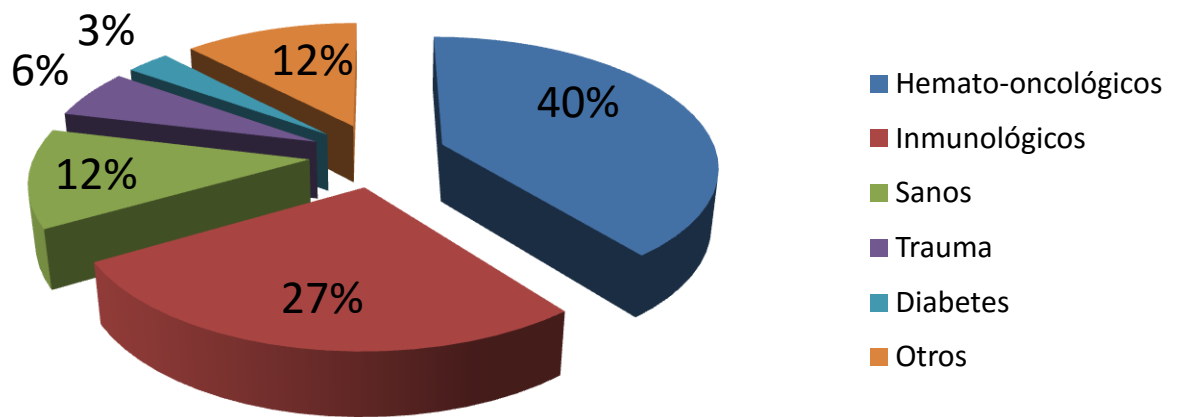


Gráfico 2. Hemato-oncológicos

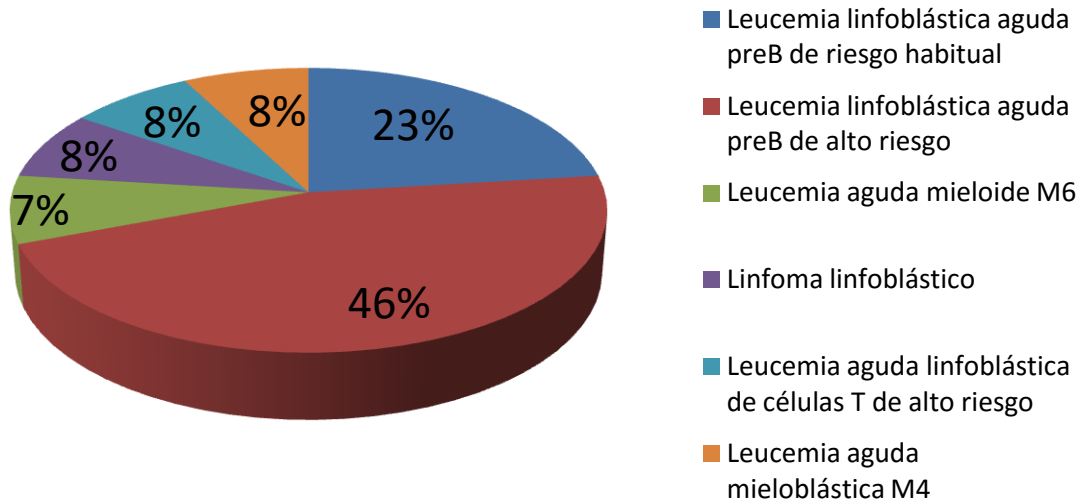
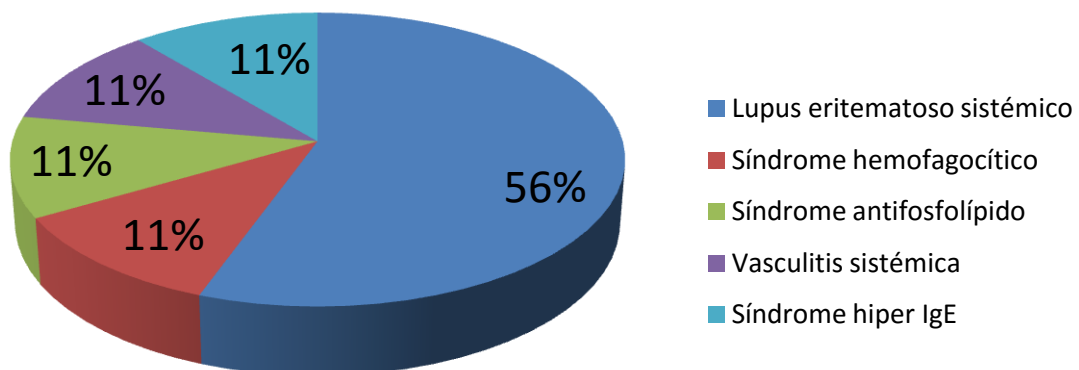


Gráfico 3. Inmunológicos

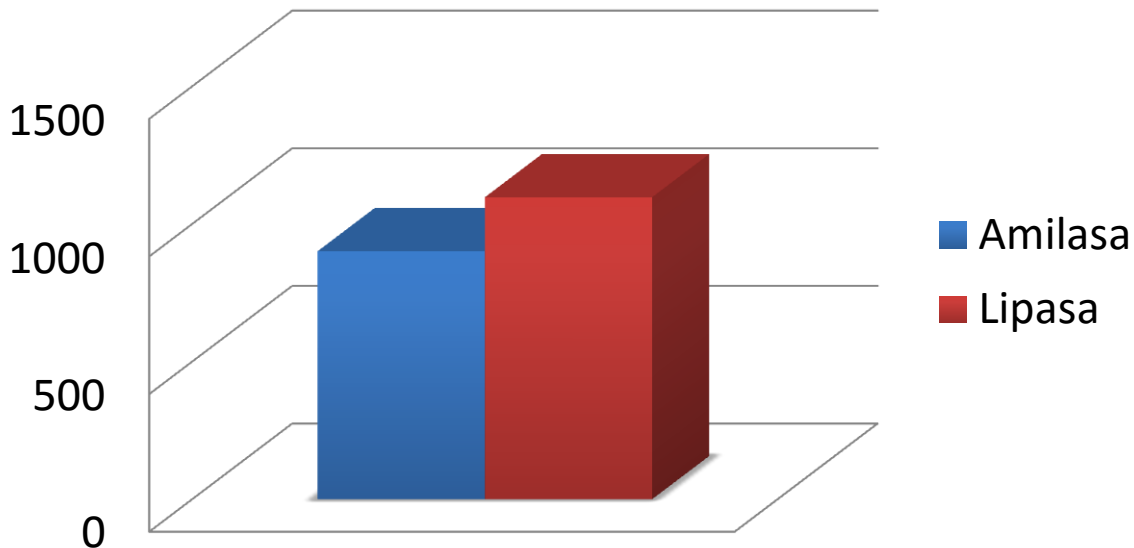


La manifestación clínica inicial reportada en la historia clínica:

Manifestación Clínica o desencadenante inicial	N (%)
Un solo síntoma	
Dolor epigástrico	5 (15.2)
Dolor abdominal	5 (15.2)
Cefalea	3 (9.1)
Trauma	2 (6.1)
Vómito	1 (3)
Dos o más síntomas	
Dolor epigástrico y vomito	9 (27.3)
Dolor abdominal:	
Con vomito	3 (9.1)
Con vomito y diarrea	2 (6.1)
Con vomito y náusea	2 (6.1)
Vómito y cefalea	1 (3)

De los 33 pacientes con pancreatitis aguda, la media del valor de amilasa al momento del diagnóstico fue de 901.36 U/l (DE de 1151.5) y la media para la lipasa fue de 1097.64 U/l (DE de 1388.6). Se muestra además, que de los 33 pacientes con pancreatitis aguda el nivel máximo de amilasa al momento del diagnóstico fue de 6483 U/l y de lipasa fue de 6690 U/l. (Gráfica 4)

Gráfica 4. Niveles séricos de enzimas pancreáticas al diagnóstico



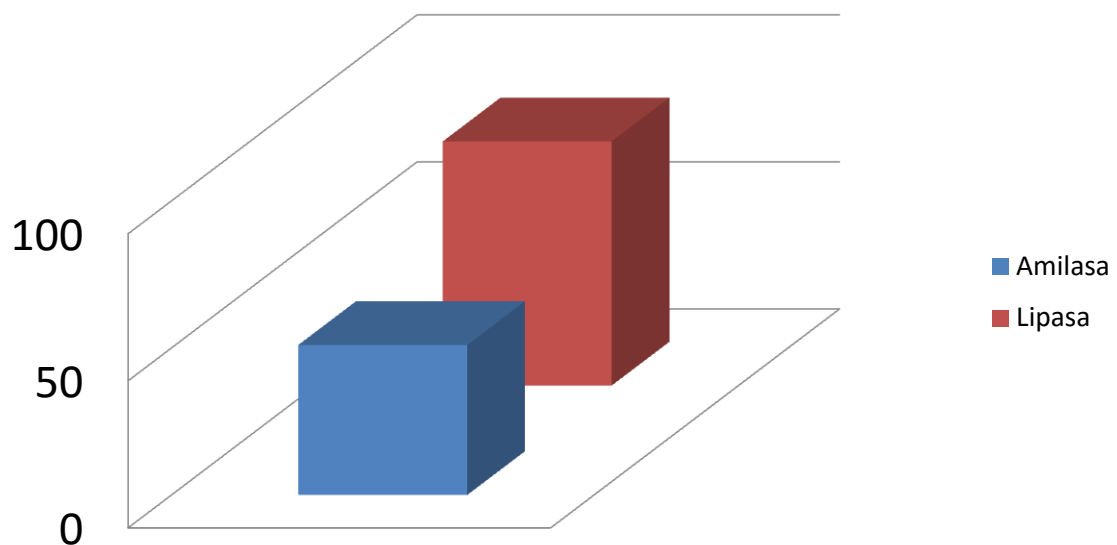
De los 33 pacientes, 87% tuvieron niveles de amilasa superiores a 180 U/l y 51% niveles superiores a 600 U/l.

La media para los valores de amilasa y lipasa al final del cuadro de pancreatitis fueron de 151.24 U/l y 83.82 U/l, respectivamente. La DE para la amilasa fue de 143.6 y para la lipasa de 82.5. Los niveles máximos de amilasa y lipasa al final del cuadro de pancreatitis fueron de 646 U/l y 338 U/l, ya sin manifestaciones clínicas, respectivamente. (Gráfica 5 y 6).

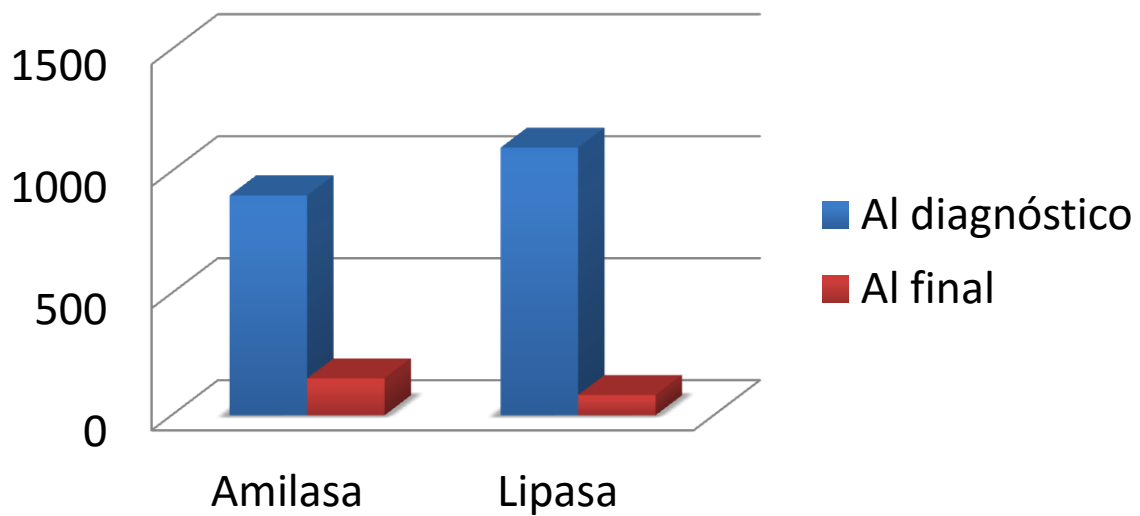
El promedio de días de duración del cuadro de pancreatitis aguda fue de 10 días, con un máximo de 38 días y un mínimo de 2 días.

A todos los pacientes se les realizó estudio de gabinete, con mayor frecuencia el ultrasonido abdominal (USG) 55%, al 36% tomografía y al resto ambos estudios.

Gráfica 5. Enzimas pancreáticas al final del cuadro de pancreatitis

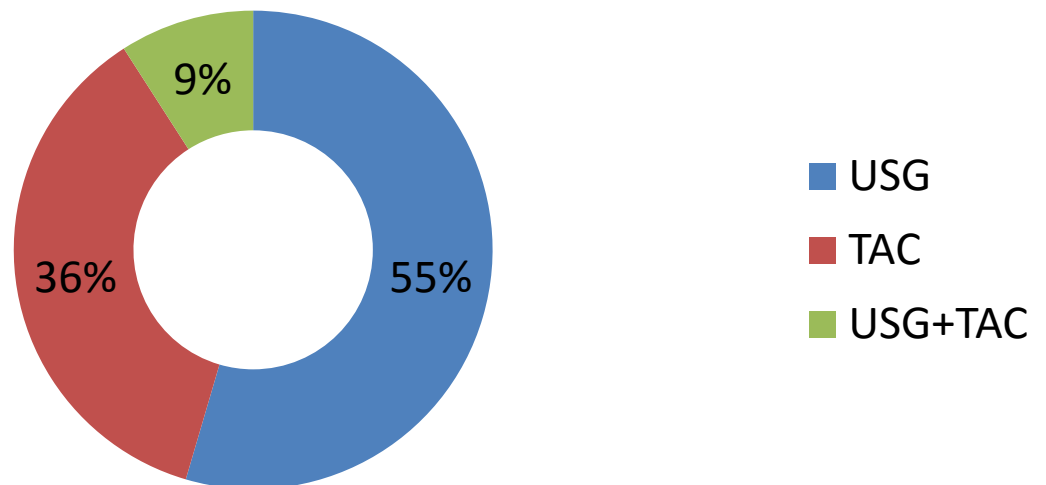


Gráfica 6. Niveles Séricos de Enzimas Pancreáticas



El reporte del estudio de imagen realizado al inicio del cuadro clínico fue: 18 casos (54.5%) pancreatitis edematosa, 2 casos (6.1%) pancreatitis hemorrágica, 4 casos (12.1%) pancreatitis necrótico-hemorrágica, 2 casos (6.1%) con presencia de colección peripancreática, 2 casos (6.1%) con presencia de líquido libre en cavidad, 1 caso (3%) con páncreas edematoso y colección peripancreática, un paciente con reporte de lodo biliar y esteatosis hepática, otro con quiste hepático y 1 caso (3%) con reporte normal (el paciente que tiene reporte normal presento inestabilidad hemodinámica y elevación de enzimas pancreáticas a más de tres veces de lo normal y no se realizó otro estudio de imagen) (Gráfica 7).

Gráfica 7. Estudios de gabinete realizados



Reporte de estudio de imagen				
Hallazgo	Frecuencia	%	Por USG	Por TAC
Pancreatitis edematosa	18	54.5	12	6
Pancreatitis necrótico hemorrágica	4	12.1	0	4
Pancreatitis Hemorrágica	2	6.1	1	2
Colección peripancreática	2	6.1	1	1
Líquido libre en cavidad	2	6.1	1	
Lodo biliar, esteatosis hepática y quiste hepático	2	6.1	1	1
Páncreas edematoso con colección peripancreática	1	3	1	
Normal	1	3	1	
Sin reporte	1	3	No aplica	No aplica

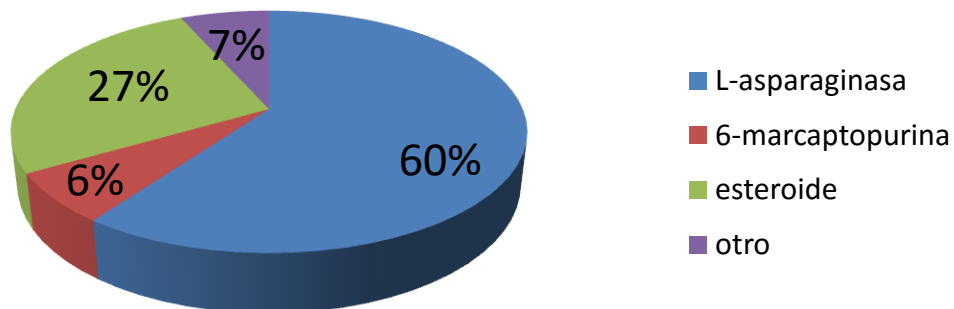
Las complicaciones reportadas fueron:

Complicaciones	Frecuencia	%
Necrótico-hemorrágica	8	24.2
Quiste de colédoco	1	3
Defunción	2	6.1
Ninguna	22	66.7

En el caso de los pacientes con antecedente de administración de fármacos asociado como agente etiológico de pancreatitis aguda el número de días transcurridos entre el inicio del tratamiento y el día del diagnóstico de pancreatitis aguda fue máximo de 15 días, con una media de 1.88 días.

De los 33 casos que cursaron con pancreatitis aguda, 15 de ellos tuvieron como etiología la asociación con un medicamento; de ellos 60% (9) fueron por L- L-asparaginasa, 27% (4) por uso de esteroide, 6.6% (1) a 6-mercaptopurina y 6.6% (1) a otro fármaco (citarabina y fludarabina) (Gráfica 8).

Gráfica 8. Porcentaje de Casos asociados a medicamentos



DISCUSION

En el presente estudio reportamos que la edad promedio en la que se presenta la pancreatitis aguda es a los 10.5 años, lo cual concuerda con la edad reportada en un estudio que examinó la frecuencia, la etiología y la edad de presentación de la pancreatitis aguda en la población pediátrica norteamericana en un periodo de 14 años en el que la edad promedio fue de 13.1 años (± 5.64).¹⁰ Con respecto al sexo, la relación en nuestro estudio es prácticamente uno a uno, a diferencia de lo reportado por Park en el estudio referido previamente donde 86% correspondían al género masculino.¹⁰

En lo que respecta al diagnóstico de base asociado al cuadro de pancreatitis aguda en nuestro estudio son dos grupos las etiologías principales: 40% de los pacientes tenían un padecimiento hemato-oncológico y 27% cursaban con un padecimiento inmunológico. Lo cual difiere de lo reportado en un estudio realizado en población mexicana del 2000 al 2005 en el que reportan como hallazgos etiológicos: cálculos biliares, historia familiar de pancreatitis, eventos adversos asociados a medicamentos e hipercalcemia.³⁵ Sin embargo podría considerarse que la variación en la etiología refleja la naturaleza retrospectiva de los estudios, la cual puede ser complicada por el sesgo o la experiencia del médico tratante y la investigación incompleta de la etiología, así como las características de la población.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas en nuestra revisión el 79% de los pacientes presentaron dolor abdominal ya sea como síntoma único o asociado a otro síntoma; si bien la literatura refiere que el dolor abdominal se presenta en 80 a 95% de los casos, es muy importante establecer en el interrogatorio y la

exploración física la localización del dolor abdominal ya que en un estudio descriptivo realizado en población asiática la característica de presentación más común fue el dolor abdominal (100%) de los cuales la localización en epigastrio fue hasta en 83.3.% de los casos.⁴⁰ En lo que se refiere a otras manifestaciones clínicas en nuestra revisión el vómito se presentó hasta en 54.6% de los pacientes con pancreatitis aguda mientras que en el estudio previamente mencionado el vómito se reportó hasta en 79.1%.³⁶ Otro estudio realizado en población norteamericana examinó a los pacientes con pancreatitis aguda desde 1994 a 2007 y reportaron como características clínicas claves el dolor abdominal, náusea y/o vómito y la sensibilidad en epigastrio. El dolor abdominal se reporta hasta en 91% de los casos, 86% con sensibilidad en epigastrio y la náusea y/o vómito se reporta hasta en 74% de los casos en un retrospectivo aprobado por la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale.²⁶ En 2002 se publicó un estudio en el sur de Taiwan que analiza las características de la presentación clínica de 61 casos de pancreatitis, de ellos 58 casos incluían dolor abdominal: 2 de ellos generalizado, 54 en epigastrio y 2 en el cuadrante superior derecho. Tres pacientes presentaron vómitos pero con ausencia de dolor abdominal.²⁷

En lo que se refiere a los estudios complementarios en nuestro estudio las enzimas pancreáticas al momento del diagnóstico presentaron elevación de la amilasa el 78% de los pacientes y 52% elevaron la lipasa a cifras diagnósticas de pancreatitis aguda. Lo cual contrasta con lo reportado en la literatura que refiere que hasta 40% de los niños con pancreatitis clínica evidenciada por estudios de imagen, tienen niveles normales de enzimas pancreáticas.²⁹

El promedio de días de duración del cuadro de pancreatitis aguda fue de 10 días, con un máximo de 38 días y un mínimo de 2 días. Sin embargo en la literatura no se reportan el número de días de duración de los cuadros de pancreatitis aguda. La normalización de las enzimas pancreáticas ocurre en algunos casos hasta en un mes.²⁴ Un estudio revisó las historias clínicas de niños menores de 3 años ingresados en el Hospital de los Niños de Pittsburgh en un periodo de 9 años, con diagnóstico de pancreatitis, de los 87 pacientes, 53 tuvieron elevación en el suero tanto de amilasa y lipasa; y 34 elevaron solamente lalipasa sérica. Amilasa media sérica al diagnóstico fue 254 UI/L y la lipasa sérica media al diagnóstico fue de 3069 UI/L. La amilasa sérica pico media fue de 309 y el valor medio pico para la lipasa fue 4884 UI/L. Las enzimas se mantuvieron elevadas (por lo menos el doble de sus valores normales) durante una mediana de 7 días (rango de 1 a 34 días). Sesenta y seis pacientes todavía cursaban con enzimas pancreáticas elevadas a su egreso. En todos estos casos, los niveles de enzimas fueron menores que los niveles a su ingreso, y todos los pacientes estaban asintomáticos.²⁸

A todos los pacientes del estudio se les realizó estudio de gabinete al inicio del cuadro, de ellos en 55% el estudio inicial fue el Ultrasonido abdominal, 36% la Tomografía axial computarizada y sólo 9% requirió ambos estudios. Del total, 15 pacientes (45%) presentaron un hallazgo por el ultrasonido. En el reporte del Hospital Infantil de Pittsburgh la ecografía abdominal se realizó en 49 pacientes y reveló hallazgos anormales en 25 de ellos (51%). La tomografía computarizada fue realizada en 30 pacientes y fue anormal en 14 casos (46,6%). Los hallazgos reportados en dicho estudio por ultrasonido en orden de frecuencia fueron: lodo biliar, edema de páncreas, litiasis y pobre visualización. Los hallazgos en la TAC

fueron: edema del páncreas, litiasis, pobre visualización, pseudoquiste, liquido peripancreático, flegmon y necrosis pancreática.²⁸

Por los hallazgos reportados en nuestro estudio podría considerarse al ultrasonido como la herramienta inicial para el diagnóstico, no solo para la complicación.

La pancreatitis fue atribuida a medicamentos en menos de un cuarto de los niños en muchos estudios. Los medicamentos más comunes fueron ácido valpróico, L-asparaginasa, prednisona y 6-mercaptopurina. De los 33 casos que cursaron con pancreatitis aguda, en 15 de ellos el agente etiológico asociado fue un fármaco, de estos 60% (9 casos) fueron por L- asparaginasa, 27% (4) por uso de esteroide y 6.6% (1) 6-mercaptopurina y el 6.6% restante (1) a otros fármacos (citarabina y fludarabina). Raja en 2013 publicó la características clínicas de la pancreatitis aguda asociada a L-asparaginasa en un grupo de pacientes tratados dentro del protocolo ALL2008 de la Sociedad de Pediatría Nórdica de Hematología y Oncología (NOPHO) del 2008 al 2012; en el que de 786 niños, 45 fueron diagnosticados con pancreatitis aguda asociada a L-asparaginasa, lo cual ocurrió después de 5 dosis (media) y en el 11° día (media) después de la última administración.¹⁷ Halalsheh y cols. en 2013 reportaron dos casos, un paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda de 12 años y otro 13 años con linfoma linfoblástico con masa mediastinal los cuales presentaron pancreatitis aguda asociada a 6 mercaptopurina.³⁷

En nuestra revisión, los pacientes con antecedente de administración de fármacos asociado como agente etiológico de pancreatitis aguda el número de días transcurridos entre el inicio del tratamiento y el día del diagnóstico de pancreatitis aguda fue máximo de 15 días, con una media de 1.88 días.

Las complicaciones reportadas en los 33 casos de pancreatitis fueron: 3% quiste de colédoco, 6.1% muerte (ambos por choque séptico), 24.2% necrosis-hemorrágica, y 66.7% no desarrollo complicaciones. En contraste con García Dávila que publicó en 2009 un análisis retrospectivo de todos los pacientes menores de 17 años que ingresaron al Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 2001 al 2006 con diagnóstico de pancreatitis aguda de los 47 paciente incluidos en el análisis, 18 de ellos cursaron con complicaciones secundarias y de éstas las principales fueron sistémicas, y de éstas las más frecuentes las asociadas a infección: choque (27%) y sepsis (22%). De las complicaciones abdominales, las más frecuentes fue el desarrollo de absceso y pseudoquiste en 16% de los casos.³⁸

Conclusiones:

La incidencia de pancreatitis en la edad pediátrica ha incrementado en los últimos año, sobre todo como complicación de tratamiento de las enfermedades emergentes como son los procesos oncológicos e inmunológicos; es de vital importancia la identificación de los datos clínicos y la correlación con medicamentos administrados que tienen como evento adverso la inflamación pancreática, pero sobretodo establecer el tratamiento adecuado para evitar complicaciones severas.

Si bien la característica clínica encontrada en nuestro estudio así como la reportada en la literatura sigue siendo el dolor abdominal, siendo más específicos en epigastrio además de acompañada con vómito. Es muy importante realizar una evaluación integral de cada paciente y sobre todo en aquellos de alto riesgo que

reciben medicamentos en los cuales ya están reportados como causantes de pancreatitis como son antineoplásicos y esteroides.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

¹Bradley, E. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis; Arch Surg 1993;128(5): 586–590.

²Srinath, A; Lowe, M; Pediatric Pancreatitis; Pediatrics in Review 2013; 34; 79-90.

³Swaroop, V; Chari, S; Clain, J; Severe acute pancreatitis; JAMA 2004;291:2865–2868.

⁴Lowe, M; Pancreatitis in childhood; Curr Gastroenterol Rep 2004;6:240–246.

⁵Nydegger, A; Heine, R; Ranuh, R. et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne; J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1313–6.

⁶ Park, A; Latif, S; Shah, A; et. al. Changing Referral Trends of Acute Pancreatitis in children: A 12-year Single-center Analysis; J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49(3): 316–322.

⁷Morinville, V; Barmada, M; Lowe, M; Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible?; Pancreas 2010;39:5–8.

⁸ Rojas, P; Márquez, E; Flores, C; Pancreatitis necrótico-hemorrágica en niños. Resúmenes de la XII reunión de investigación, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; 12, 13 y 14 febrero de 1992 Parte II Bol Med Hosp Infant Mex 1992;49:718.

⁹ Sánchez, A; García, J; Pancreatitis Aguda; Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(1):3-10.

¹⁰ Lopez, M; The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective; J Pediatr 2002;140:622–4.

¹¹Sanchez-Ramirez, C; Larrosa-Haro, A; Flores-Martinez,S; et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors; Acta Paediatr 2007;96:534–7.

¹²Bai, H; Lowe, M; Husain, S; What Have We Learned About Acute Pancreatitis in Children?; J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(3): 262–270.

¹³ Raja, R; Schmiegelow, K; Albertsen, B; et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol; BJH 2014, 165, 126-133.

-
- ¹⁴Halalsheh, H; Bazzeh, F; Alkayed, K; et al. 6-Mercaptopurine-induced Recurrent Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma; *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:470-472.
- ¹⁵Nydegger, A; Couper, R; Olive, M; Childhood pancreatitis; *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:499-509.
- ¹⁶Weber, C; Adler, G; From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis; *Pancreatol* 2001;1:356-362.
- ¹⁷Saluja, A; Steer, M; Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation; *Digestion*1999;60(suppl 1):27-33.
- ¹⁸Srinath, A; Lowe, M; Pediatric Pancreatitis; *Pediatrics in Review* 2013; 34; 79-90.
- ¹⁹Pandol, S; Acute pancreatitis; *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:481–6.
- ²⁰Threadgold, J; Greenhalf, W; Ellis, I; et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease; *Gut* 2002;50:675-681.
- ²¹Berney, T; Belli, D; Bugmann, P; et al. Influence of severe underlying pathology and hypovolemic shock on the development of acute pancreatitis in children; *J Pediatr Surg* 1996;31:1256–61.
- ²²Park, A; Latif, S; Ahmad, M; et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children; *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:167–70.
- ²³Tiao, M; Chuang, J; Ko, S; et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan; *Chang Gung Med J* 2002;25:162–8.
- ²⁴Kandula, L; Lowe, M; Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers; *J Pediatr* 2008;152:106-110.
- ²⁵Whitcomb, D; Lowe, M; Pancreatitis. Acute and chronic. En: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Ontario, BC: Decker; 2004. pp. 1584-1597.
- ²⁶Frank, B; Gottlieb, K; Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature; *Am J Gastroenterol* 1999;94:463-469.
- ²⁷Lerner, A; Branski, D; Lebenthal, E; Pancreatic diseases in children; *Pediatr Clin North Am* 1996;43:125-156.
- ²⁸Elmas, N; The role of diagnostic radiology in pancreatitis; *Eur J Radiol* 2001;38:120-132.

-
- ²⁹ Vaughn, D; Jabra, A; Fishman, E; Pancreatic disease in children and young adults: evaluation with CT; *Radiographics* 1998;18:1171-1187.
- ³⁰ Balthazar, E; Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation; *Radiology* 2002;223:603–13.
- ³¹ 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.
- ³² Winslet, M; Hall, C; London, N; et al. Relationship of diagnostic serum amylase to a etiology and prognosis in acute pancreatitis; *Gut* 1992;33:982–6.
- ³³ Karsenti, D; Bourlier, P, Dorval, E; et al. Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital; *Presse Med* 2002;31:727–34.
- ³⁴ Frossard, J; Stear, M; Pastor, M; Acute pancreatitis; *Lancet* 2008; 371:143 -52.
- ³⁵ Sanchez, C; Larrosa, A; Flores, S. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatrica* ISSN 2007; 96: 534-537.
- ³⁶ Fayyaz, Z; Arshad, H; Suleman, H. Clinical presentation, a etiology and complications of pancreatitis in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27: 628-632.
- ³⁷ Halalsheh, H; Bazzeh, F; Alkayed, K; et al. 6-Mercaptopurine-induced Recurrent Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma; *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:470-472.
- ³⁸ García, M; Villalpando, S; Heller, S; et al. Factores asociados al desarrollo de complicaciones en pancreatitis aguda en niños; *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 160-166.