



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

TENDENCIAS Y NUEVOS MANEJOS FARMACOLÓGICOS DE LA PANCREATITIS AGUDA. REVISIÓN DE LA LITERATURA

**TRENDS AND NEW PHARMACOLOGICAL TREATMENTS
OF ACUTE PANCREATITIS. LITERATURE REVIEW**

Md. Dayana Paola Vasquez Armijos
Médico Rural de Centro de Salud Rio Balao

Md. Angie Nicole Pineda Ramírez
Investigadora Independiente

Md. Maite Salomé Pineda Ramírez
Investigadora Independiente

Md. Joel Alexander Parra Ullauri
Investigador Independiente

Md. Jorge David Robalino Pailiacho
Investigador Independiente

Md. Karen Michelle Núñez Llagua
Investigadora Independiente

Tendencias y nuevos manejos farmacológicos de la pancreatitis aguda. Revisión de la literatura

Md. Dayana Paola Vasquez Armijos

pao9816@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-0302-215X>

Médico Rural de Centro de Salud Rio Balao
Guayaquil, Ecuador

Md. Angie Nicole Pineda Ramírez

a.nicole147@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-2962-7883>

Investigadora Independiente
Imbabura, Ecuador

Md. Maite Salomé Pineda Ramírez

m.salome98@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1413-0939>

Investigadora Independiente
Imbabura, Ecuador

Md. Joel Alexander Parra Ullauri

joeltau132@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4544-8122>

Investigador Independiente
Machala, Ecuador

Md. Jorge David Robalino Pailiacho

jorger5377@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6326-0515>

Investigador Independiente
Riobamba, Ecuador

Md. Karen Michelle Núñez Llagua

michelle3065069@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-8510-3119>

Investigadora Independiente
Riobamba, Ecuador

RESUMEN

La pancreatitis aguda es un trastorno intracelular que lleva a la inflamación y necrosis del órgano, afectando a la salud integral del ser humano. Con múltiples causas y afectando a una cantidad considerable de personas al año, el diagnóstico usa la clínica, exámenes de laboratorio y de imagenología considerando la clasificación de Atlanta de 1992 y posterior los scores de severidad. El tratamiento se basa en reposición hídrica, reposo gástrico, analgesia y resolución de la causa. El conocer las nuevas tendencias y manejos farmacológicos para la pancreatitis aguda es de mucha ayuda ya que continúa siendo un desafío debido a la ausencia de terapias farmacológicas específicas aprobadas, a pesar de que siempre se debe individualizar la atención del paciente.

Palabras clave: pancreatitis aguda, antioxidantes, tratamiento farmacológico

Trends and new pharmacological treatments of acute pancreatitis.

Literature review

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an intracellular disorder that leads to inflammation and necrosis of the organ, affecting the overall health of the human being. With multiple causes and affecting a considerable number of people per year, the diagnosis uses clinical, laboratory and imaging tests considering the Atlanta classification of 1992 and subsequent severity scores. The treatment is based on fluid replacement, gastric rest, analgesia and resolution of the cause. Knowing the new trends and pharmacological management for acute pancreatitis is very helpful since it continues to be a challenge due to the absence of specific approved pharmacological therapies, although patient care must always be individualized.

Keywords: acute pancreatitis, antioxidants, drug treatment

Artículo recibido 09 noviembre 2024

Aceptado para publicación: 13 diciembre 2024



INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un trastorno intracelular de las células pancreáticas mediado por el calcio que puede llevar a la inflamación y posterior necrosis del órgano, afectando a la salud integral del ser humano. Dentro de las causas encontradas están la presencia de cálculos, traumatismos, asociada a la ingesta de algunos medicamentos, abuso de alcohol, presencia de niveles elevados de triglicéridos, parásitos, entre otras (Álvarez-Aguilar & Dobles-Ramírez, 2019).

Esta patología presenta una incidencia de aproximadamente 13-45 casos/100.000 habitantes/año, llevando a la hospitalización en la mayor de los casos y a la mortalidad en un porcentaje de 5-10% cuando su evolución se torna grave (Guidi et al., 2019). Afecta principalmente a adultos a partir de la sexta década de la vida (Muñoz et al., 2023)

El diagnóstico precoz utilizando la clínica, exámenes de laboratorio y de imagenología puede ayudar a disminuir las complicaciones de la patología al igual que realizar los escores de severidad, los más conocidos son APACHE y RANSON (Boadasa et al., 2015). Para posterior realizar la clasificación de Atlanta de 1992, que hasta el momento sigue en vigencia (Nieto & Rodriguez, 2010).

El tratamiento se basa en monitorización del paciente mediante la hospitalización y en algunas ocasiones la colocación en la unidad de cuidados intensivos, reposo gástrico, apoyo analgésico, y la resolución de la causa que provoca la patología, esto puede llevar al uso de cirugía, antibióticos, fármacos y enzimas pancreáticas (Alarcón, Loreto, & Tajmuchi, 2008).

El conocer las nuevas tendencias y manejos farmacológicos para la pancreatitis aguda es nuestro objetivo al realizar esta investigación, ya que al momento la mayor parte del plan terapéutico es el ya señalado, sin embargo, existen nuevos acercamientos farmacológicos que pueden llevarnos a resultados más eficientes, que ya comienzan a usarse en algunas guías alrededor del mundo (Nieto & Rodriguez, 2010).

METODOLOGÍA

Se realizó búsqueda en Pubmed, Web Of Science, Cochrane con los términos indexados en español: “tendencias”, “tratamiento farmacológico” y “pancreatitis aguda”, junto a sus términos indexados en inglés: “trends”, “drug treatment” and “acute pancreatitis”. Se seleccionan los artículos relacionados a las tendencias y nuevos manejos farmacológicos de la pancreatitis aguda.



RESULTADOS

Dado que no hay terapias farmacológicas aprobadas, el manejo de la PA es principalmente de apoyo. A pesar de los intentos de mejorar los componentes del tratamiento de apoyo, hasta el momento no existen medicamentos que puedan suprimir la potente cascada inflamatoria asociada a esta patología. Por lo tanto, la mayoría de las guías clínicas enfatizan la importancia de predecir y evaluar la gravedad de la PA, para asignar a los pacientes al nivel adecuado de atención (Tenner et al., 2013). Esto incluye la administración de cuidados de soporte, como la reanimación con líquidos intravenosos (IV) y nutrición enteral, así como el tratamiento de la causa subyacente y las complicaciones, utilizando colangiopancreatografía retrógrada endoscópica urgente, colecistectomía temprana, uso selectivo de antibióticos e intervenciones para colecciones líquidas pancreáticas en fases avanzadas de la enfermedad (generalmente después de las primeras cuatro semanas) (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013).

Reanimación con líquidos

Se recomienda Ringer lactato para la reanimación inicial en pacientes con PA. La terapia intravenosa dirigida a objetivos se realiza con una dosis inicial de 5 a 10 ml/kg/h hasta alcanzar las metas de reanimación (Crockett et al., 2018). La respuesta a la reanimación puede evaluarse a través de: 1) objetivos clínicos no invasivos como frecuencia cardíaca $<120/\text{min}$, presión arterial media entre 65 y 85 mmHg y diuresis $>0,5$ a 1 mL/kg/h ; 2) objetivos clínicos invasivos, como la variación del volumen sistólico y la medición del volumen sanguíneo intratorácico; y 3) parámetros bioquímicos, como un hematocrito entre el 35% y 44%. Es fundamental proporcionar una rehidratación intravenosa temprana y agresiva a todos los pacientes, excepto a aquellos con comorbilidades cardíacas o renales (Tenner, Baillie, DeWitt, & Vege, 2013).

Manejo del dolor

El dolor abdominal es un síntoma predominante en pacientes con PA y se maneja con antiinflamatorios no esteroides (AINE) y opioides, como buprenorfina, petidina, pentazocina, fentanilo y morfina. El control del dolor sigue la escalera analgésica de la OMS, que consta de cuatro pasos: Paso 1, AINE; Paso 2, opioides de baja potencia \pm AINE \pm coadyuvantes; Paso 3, opioides de alta potencia \pm AINE \pm coadyuvantes; y Paso 4, tratamientos intervencionistas \pm opioides de alta potencia \pm AINE \pm



coadyuvantes (Basurto, Rigau, & Urrútia, 2013).

Nutrición

Los pacientes con PA presentan un riesgo significativo de desnutrición, por lo que requieren soporte nutricional. Según las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), en casos leves de PA se recomienda una dieta oral baja en grasas, ya que la alimentación temprana reduce la duración de la estancia hospitalaria comparado con la alimentación convencional (después de la resolución de los síntomas). En pacientes intolerantes a la alimentación oral, se prefiere la nutrición enteral (NE) sobre la nutrición parenteral (NP), ya que la NE está asociado a menores complicaciones, insuficiencia multiorgánica y mortalidad. La NE debe iniciarse dentro de las primeras 24 a 72 horas tras el ingreso y se administra generalmente a través de una sonda nasogástrica. Si hay intolerancia digestiva, se opta por la administración nasoyeyunal (Arvanitakis et al., 2020).

Uso de antibióticos

Las complicaciones infecciosas, como bacteriemias, infecciones urinarias y neumonía, aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con PA. Estas infecciones suelen aparecer en los primeros días de hospitalización, por lo que requieren tratamiento inmediato. Además, las infecciones extrapancreáticas se asocian con mayor mortalidad. Los antibióticos deben administrarse cuando se sospeche una infección mientras se determina su origen; sin embargo, deben suspenderse si no se confirma una fuente infecciosa en los cultivos (Besselink et al., 2009; Jiang et al., 2020; Lankisch, Apte, & Banks, 2015).

Nuevas tendencias y enfoques farmacológicos

Antioxidantes

El estrés oxidativo juega un papel crucial en diversas afecciones inflamatorias, como la pancreatitis aguda (PA). Por ello, se ha explorado la suplementación con antioxidantes como posible terapia para el tratamiento de la PA (Johnson, 2007).

Apigenina

La apigenina (4,5,7-trihidroxi-flavona), derivada de plantas, posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antialérgicas, antiosteoporóticas y anticancerígenas (García-Lafuente et al., 2009). En un estudio con ratas Wistar, la administración oral de apigenina mejoró varios parámetros de inflamación y redujo la actividad de la mieloperoxidasa (Lampropoulos et al., 2013). Otro estudio mostró que la



apigenina disminuyó significativamente los niveles de TNF- α y previno la necrosis pancreática en modelos de PA, lo que respalda su potencial como terapia complementaria. Se requieren estudios clínicos adicionales para evaluar su uso en la práctica clínica (Charalabopoulos et al., 2019).

Glicirrizina

El ácido glicirretínico, también conocido como glicirrizina (GL), es un edulcorante natural con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. En estudios experimentales con ratas con PA inducida, el tratamiento con GL redujo de manera significativa la actividad de mieloperoxidasa y los niveles de malondialdehído en los tejidos pancreáticos, mejorando notablemente la necrosis acinar, hemorragia y edema (Yildirim et al., 2013). Asimismo, otros estudios preclínicos han reportado la disminución de TNF- α e IL-6 séricos, junto con una modulación positiva de la proteína HMGB1, lo que sugiere que GL puede mejorar las lesiones pancreáticas (Pan, 2014).

Vitamina C

La vitamina C, un antioxidante esencial en el plasma humano, ha sido estudiada en pacientes con PA, quienes mostraron niveles significativamente bajos de vitamina C y ácido ascórbico, sugiriendo su administración como una posible intervención (Scott et al., 1993). Sin embargo, un ensayo clínico con antioxidantes intravenosos, incluyendo vitamina C, no mostró una mejora significativa en la disfunción orgánica, e incluso sugirió un mayor riesgo de complicaciones en el grupo de antioxidantes. Por lo tanto, la evidencia actual sobre su uso en la PA es inconclusa, y se necesitan estudios más sólidos para validar su efectividad.

Glutamina

La glutamina, el aminoácido libre más abundante en el cuerpo, juega un papel vital en varias funciones biológicas. En pacientes críticamente enfermos, se ha observado una disminución en los niveles de glutamina plasmática, asociada con una mayor mortalidad en la UCI. Un ensayo clínico con suplementación enteral de glutamina en pacientes con PA grave no mostró una mejora significativa en la mortalidad ni en la infección de necrosis (Arutla et al., 2019). Sin embargo, se observó una mejora en la permeabilidad intestinal y el estrés oxidativo, lo que indica un posible beneficio. Un metaanálisis reciente señaló que la suplementación con glutamina reduce las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria, aunque no mostró un efecto significativo en la mortalidad. Según las recomendaciones de

ESPEN, la glutamina parenteral no está indicada en pacientes con PA grave, pero puede considerarse cuando la nutrición enteral no es viable (Jeurnink et al., 2015).

Anticoagulantes

La coagulación y la inflamación están interrelacionadas y pueden contribuir a la patogénesis temprana de la PA (Dumnicka et al., 2017).

Heparina

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) no solo posee actividad antitrombótica, sino también antiinflamatoria. Su administración mejora la microcirculación pancreática y reduce la formación de microtrombos. Además, la HBPM disminuye el rodamiento leucocitario y bloquea la adhesión leucocitaria inhibiendo las moléculas de adhesión celular (Tozlu et al., 2019; Salas et al., 2000). Estudios clínicos han demostrado que la HBPM reduce significativamente las complicaciones locales y sistémicas en pacientes con PA grave, aunque no se observó una diferencia en la mortalidad (Xu & Dai, 2010; Evangelista et al., 1992). Un metaanálisis de 16 ensayos aleatorizados destacó una reducción significativa en la mortalidad, estancia hospitalaria, insuficiencia orgánica y tasa de cirugía en pacientes tratados con HBPM (Qiu et al., 2019).

Proteína C activada

La proteína C activada (PCA), un anticoagulante endógeno con propiedades antiinflamatorias no mostró beneficios significativos en pacientes con PA en estudios controlados, y de hecho, retrasó la recuperación de la coagulopatía (Kyhälä et al., 2016).

Dabigatrán

El dabigatrán, un inhibidor eficaz de la tripsina está siendo investigado como una opción terapéutica para la PA. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico para evaluar su seguridad y eficacia (Mayo Clinic, 2022).

Inhibidores de proteasa

Los inhibidores de proteasa bloquean la activación prematura de la tripsina, un evento crucial en la patogénesis temprana de la pancreatitis aguda (PA), lo que los convierte en una opción terapéutica prometedora.

Ulinastatina

La ulinastatina, un inhibidor natural de la tripsina derivado de la orina de adultos sanos ha sido estudiada principalmente en Japón, India y China para tratar la pancreatitis aguda grave (PAG). Aunque la evidencia clínica es limitada, especialmente en pacientes con disfunción orgánica, estudios retrospectivos han mostrado resultados positivos (Lagoo et al., 2018). Un análisis en pacientes con pancreatitis grave moderada o grave reveló que el tratamiento con ulinastatina redujo la mortalidad hospitalaria, la disfunción orgánica de nueva aparición y aceleró la resolución de disfunciones existentes en comparación con el grupo de control (He & Zhang, 2020). Otro estudio encontró que dosis más altas de ulinastatina (400,000 y 600,000 UI) redujeron significativamente el recuento de leucocitos y la mortalidad, con una mejoría más rápida del dolor abdominal en comparación con dosis más bajas (Pan et al., 2017).

Además, la combinación de ulinastatina con somatostatina ha demostrado ser eficaz para mejorar la función intestinal, la inmunidad y reducir las complicaciones en pacientes con pancreatitis grave. Los niveles de citocinas inflamatorias y factores relacionados con la función endotelial fueron más bajos en el grupo tratado con ambos fármacos, y se observó una recuperación más rápida de la función gastrointestinal y una estancia hospitalaria más corta (Xu et al., 2019).

Gabexato

El gabexato es un inhibidor sintético de serina proteasa que mejora la microcirculación en modelos experimentales de pancreatitis aguda (Chen, Hwang, & Chen, 1996). En un estudio clínico, la combinación de somatostatina con ulinastatina y gabexato redujo significativamente las citocinas inflamatorias, pero el gabexato no mostró beneficios adicionales significativos en comparación con otros tratamientos combinados (Wang et al., 2016).

Agentes antisecretores

La pancreatitis aguda se caracteriza por una autodigestión pancreática mediada por enzimas, lo que hace que los agentes antisecretores sean una opción terapéutica plausible, ya que la sobreestimulación del páncreas exocrino exacerba los síntomas (Kambhampati, Park, & Habtezion, 2014).

Somatostatina y octreotida

La somatostatina, una hormona peptídica con efectos inhibitorios sobre la motilidad gastrointestinal y



las secreciones pancreáticas, tiene una vida media corta, por lo que se desarrolló la octreotida, una versión sintética de mayor duración. Sin embargo, la evidencia clínica ha mostrado que ni la somatostatina ni la octreotida son eficaces en el tratamiento de la pancreatitis aguda (Rai et al., 2015; Bang et al., 2008).

Antiinflamatorios e inmunomoduladores

El desequilibrio en la respuesta inflamatoria durante la pancreatitis aguda puede conducir a complicaciones graves. Por ello, los antiinflamatorios e inmunomoduladores juegan un papel crucial en el tratamiento de pacientes con pancreatitis aguda grave (PAG) (Munir et al., 2020).

Lexipafant

Lexipafant, un antagonista del receptor del factor activador de plaquetas (PAF), fue probado en un ensayo clínico de fase 3, sin lograr reducir significativamente la insuficiencia orgánica en pacientes con pancreatitis aguda (Johnson et al., 2001).

Pentoxifilina

La pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, reduce la inflamación mediante la inhibición del TNF- α (Vege et al., 2015). Un estudio clínico sugirió que disminuye la estancia hospitalaria en pacientes con pancreatitis aguda grave pronosticada (PAGp), sin efectos adversos significativos, aunque un ensayo posterior no mostró una superioridad clara sobre el placebo (Vege et al., 2020).

Infliximab

El infliximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF- α , está siendo evaluado en ensayos clínicos en curso para determinar su eficacia en el tratamiento de la pancreatitis aguda (Mukherjee et al., 2019).

Células madre

Las células madre mesenquimales (MSC) están siendo investigadas como un enfoque terapéutico novedoso debido a su capacidad inmunomoduladora y regenerativa. Ensayos clínicos evalúan su eficacia en pacientes con pancreatitis aguda moderada a grave (Ahmed et al., 2018; Nishita et al., 2017).

Otras terapias

Nanomedicina

La nanomedicina, que utiliza nanopartículas para la administración dirigida de fármacos, ha mostrado resultados prometedores en modelos experimentales de pancreatitis aguda, reduciendo la inflamación y el daño oxidativo (Yao et al., 2020).

Inhibidores de canales de calcio

El inhibidor de canales de calcio Orai1, CM4620, ha demostrado reducir la inflamación y la lesión pancreática en estudios preclínicos. Ensayos clínicos están evaluando su seguridad y eficacia en pacientes con pancreatitis aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Waldron et al., 2019; Khurana et al., 2019).

Inhibidores de la autofagia

La inhibición de la autofagia, proceso clave en la pancreatitis aguda, ha mostrado resultados positivos en estudios preclínicos con espautina-1 y su derivado espautina-A41, que mejoran la severidad de la enfermedad en modelos experimentales (Dong et al., 2019).

Corticosteroides

Los corticosteroides han sido evaluados como tratamiento para la pancreatitis aguda grave. Un metaanálisis mostró que reducen la mortalidad y la estancia hospitalaria. Sin embargo, informes de casos sugieren la necesidad de reevaluar su uso debido a posibles riesgos (Li et al., 2021; Nango et al., 2018).

Inhibidores de la bomba de protones

Aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan comúnmente en pacientes con pancreatitis aguda, la evidencia clínica sobre su eficacia es contradictoria. Algunos estudios sugieren beneficios limitados, mientras que otros reportan una posible asociación con el desarrollo de complicaciones como pseudoquistes pancreáticos (Demcsák et al., 2020; Zhang et al., 2021).

DISCUSIÓN

En el manejo de la pancreatitis aguda (PA), la falta de terapias farmacológicas aprobadas ha hecho que el tratamiento se enfoque principalmente en el soporte clínico y la resolución de complicaciones. Este abordaje destaca la importancia de predecir y evaluar la severidad de la enfermedad para guiar el tratamiento (Tenner et al., 2013). A pesar de los esfuerzos, no existen medicamentos efectivos que



puedan detener la cascada inflamatoria característica de la PA, lo que refuerza la relevancia de intervenciones de soporte temprano, como la reanimación con líquidos intravenosos, la nutrición enteral, y el manejo oportuno de las complicaciones, como la colecistectomía temprana y el uso selectivo de antibióticos. Este enfoque integral se ha mantenido como el estándar de cuidado a falta de tratamientos más específicos (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013).

La reanimación con líquidos es fundamental en el manejo inicial de la PA, y la solución de Ringer lactato es la recomendada por las guías clínicas debido a sus beneficios sobre otros tipos de soluciones. La dosis debe ajustarse para evitar la hipovolemia o sobrecarga de fluidos, ya que ambas situaciones pueden empeorar el pronóstico del paciente (Crockett et al., 2018). La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza mediante parámetros clínicos y bioquímicos, lo que permite adaptar la terapia en función de las necesidades individuales del paciente. No obstante, es crucial evitar una rehidratación excesiva en pacientes con comorbilidades, como enfermedades cardíacas o renales, lo que añade complejidad al manejo (Tenner et al., 2013).

El control del dolor es otro pilar en el tratamiento de la PA, ya que el dolor abdominal es uno de los síntomas más debilitantes. La estrategia analgésica sigue un enfoque escalonado, comenzando con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y avanzando a opioides de mayor potencia según la gravedad del dolor. Sin embargo, el uso prolongado de opioides plantea preocupaciones debido al riesgo de efectos secundarios y dependencia, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas, incluyendo técnicas intervencionistas y coadyuvantes para mejorar el manejo del dolor sin aumentar el riesgo de complicaciones (Basurto, Rigau, & Urrútia, 2013).

En cuanto a la nutrición, la PA impone un riesgo significativo de desnutrición debido al estado hipermetabólico asociado a la inflamación y el estrés orgánico. Las guías actuales favorecen la nutrición enteral temprana en comparación con la nutrición parenteral, ya que la primera reduce las complicaciones y mejora los resultados clínicos. La alimentación enteral se debe iniciar en las primeras 24 a 72 horas en pacientes que no toleren la vía oral, prefiriéndose el uso de sondas nasogástricas o nasoyeyunales. A pesar de los beneficios de este enfoque, aún se discute la dosis óptima y la forma más efectiva de administrar la nutrición en pacientes con pancreatitis severa (Arvanitakis et al., 2020).

El uso de antibióticos en la PA sigue siendo un tema controvertido, ya que su administración profiláctica



no ha demostrado ser beneficiosa. Sin embargo, en los casos donde se sospechan infecciones pancreáticas o extrapancreáticas, los antibióticos se utilizan de manera empírica mientras se confirma el diagnóstico con estudios microbiológicos. Las infecciones secundarias, como neumonía o bacteriemia, son una causa importante de mortalidad en pacientes con PA, por lo que el manejo agresivo de estas complicaciones es esencial para mejorar el pronóstico (Besselink et al., 2009; Jiang et al., 2020).

En los últimos años, se han investigado diversas terapias farmacológicas como potenciales tratamientos para la PA, incluyendo antioxidantes como la apigenina, glicirrizina y vitamina C (Johnson, 2007). Aunque los estudios preclínicos en modelos animales han mostrado resultados prometedores, la evidencia en humanos sigue siendo limitada o inconclusa (Lampropoulos et al., 2013). Por ejemplo, el uso de antioxidantes no ha demostrado mejorar significativamente la función orgánica, y algunos estudios han sugerido posibles riesgos asociados con su uso. Esto resalta la necesidad de ensayos clínicos más sólidos para validar estas intervenciones (Yildirim et al., 2013).

Finalmente, el papel de los anticoagulantes y los inhibidores de proteasa ha generado interés debido a su capacidad para interferir con procesos inflamatorios y de coagulación, ambos relevantes en la patogénesis de la PA (Salas et al., 2000; Pan et al., 2017). Medicamentos como la heparina de bajo peso molecular y la ulinastatina han mostrado beneficios en reducir las complicaciones sistémicas y mejorar la microcirculación pancreática en modelos experimentales. Aun así, la evidencia clínica disponible es insuficiente para recomendar su uso rutinario, y se requieren más investigaciones para definir su papel en el tratamiento de la PA (Kambhampati, Park, & Habtezion, 2014). De igual forma los agentes antsecretorios, inhibidores de los canales de calcio, corticoides e inhibidores de la bomba de protones son terapias novedosas que requieren estudios más profundos (Zhang et al., 2021; Demcsák et al., 2020; Li et al., 2021; Nango et al., 2018; Mukherjee et al., 2019).

CONCLUSIONES

El manejo de la pancreatitis aguda continúa siendo un desafío debido a la ausencia de terapias farmacológicas específicas aprobadas, lo que obliga a centrar los esfuerzos en un tratamiento de soporte adecuado y el control de complicaciones. La reanimación con líquidos, el manejo del dolor, la nutrición enteral y el uso prudente de antibióticos siguen siendo los pilares terapéuticos actuales. Aunque existen enfoques prometedores en investigación, como el uso de antioxidantes, anticoagulantes e inhibidores de



proteasa, la evidencia clínica aún es insuficiente para su implementación rutinaria. El avance en la comprensión de la fisiopatología de la PA y la realización de ensayos clínicos sólidos serán cruciales para el desarrollo de tratamientos más específicos que puedan mejorar los resultados en esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ahmed, S., Morsi, M., Ghoneim, N., Abdel-Daim, M., & El-Badri, N. (2018). Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Pancreatitis: A Systematic Review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/3250864>
- Alarcón, C., Loreto, M., & Tajmuchi, V. (2008). Pancreatitis aguda. *Rev Chil Pediatr*, 79(5), 516-521. Retrieved from <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v79n5/art10.pdf>
- Álvarez-Aguilar, P., & Dobles-Ramírez, C. (2019). Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial. *Acta Médica Costarricense*, 61(1), 13-21. doi:www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022019000100013&lng=en&tlng=es
- Arutla, M., Raghunath, M., Deepika, G., Jakkampudi, A., Murthy, H., Rao, G., . . . Talukdar, R. (2019). Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis- A randomized controlled trial. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 38(4), 338-347. doi:<https://doi.org/10.1007/s12664-019-00962-7>
- Arvanitakis, M., Ockenga, J., Bezmarevic, M., Gianotti, L., Krznarić, Ž., Lobo, D., . . . Bischoff, S. (2020). ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clinical nutrition*, 39(3), 612-631. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.004>
- Bang, U., Semb, S., Nojgaard, C., & Bendtsen, F. (2008). Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 14(19), 2968-2976. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.14.2968>
- Basurto, X., Rigau, D., & Urrútia, G. (2013). Opiáceos para el dolor de pancreatitis aguda. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009179.pub2>



- Besselink, M., Van Santvoort, H., Boermeester, M., Nieuwenhuijs, V., van Goor, H., Dejong, C., . . . Gooszen, H. (2009). Timing and impact of infections in acute pancreatitis. . *The British journal of surgery*, <https://doi.org/10.1002/bjs.6447>.
- Boadasa, J., Balsellsb, J., Busquetsc, J., Codina-Bd, A., Darnelle, A., Garcia-Borobias, F., . . . Molero, X. (2015). Valoración y tratamiento de la pancreatitis aguda. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia, Societat Catalana de Cirurgia y Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología*, 82-96. doi:<https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-valoracion-tratamiento-pancreatitis-aguda-documento-S0210570514002465>
- Charalabopoulos, A., Davakis, S., Lambropoulou, M., Papalois, A., Simopoulos, C., & Tsaroucha, A. (2019). Apigenin Exerts Anti-inflammatory Effects in an Experimental Model of Acute Pancreatitis by Down-regulating TNF- α . *In vivo*, 33(4), 1133-1141. doi:<https://doi.org/10.21873/invivo.11583>
- Chen, H., Hwang, T., & Chen, M. (1996). The effect of gabexate mesilate on pancreatic and hepatic microcirculation in acute experimental pancreatitis in rats. *The Journal of surgical research*, 66(2), 147-153. doi:<https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0387>
- Crockett, S., Wani, S., Gardner, T., Falck-Ytter, Y., & Barkun, A. (2018). American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*, 154(4), 1096–1101. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>
- Demcsák, A., Soós, A., Kincses, L., Capunge, I., Minkov, G., Kovacheva-Slavova, M., . . . Illés, D. (2020). Acid suppression therapy, gastrointestinal bleeding and infection in acute pancreatitis - An international cohort study. *Pancreatology*, 20(7), 1323-1331. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.08.009>
- Dong, K., Chen, X., Xie, L., Yu, L., Shen, M., Wang, Y., . . . Yang, L. (2019). Spautin-A41 Attenuates Cerulein-Induced Acute Pancreatitis through Inhibition of Dysregulated Autophagy. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 42(11), 1789-1798. doi:<https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00132>
- Dumnicka, P., Maduzia, D., Ceranowicz, P., Olszanecki, R., Drożdż, R., & Kuśnierz-Cabala, B. (2017). The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of

- Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 354. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms18020354>
- Evangelista, V., Piccardoni, P., Maugeri, N., De Gaetano, G., & Cerletti, C. (1992). Inhibition by heparin of platelet activation induced by neutrophil-derived cathepsin G. *European journal of pharmacology*, 216(3), 401-405. doi:[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90437-9](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90437-9)
- García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M., & Martínez, J. (2009). Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflammation research*, 58(9), 537-552. doi:<https://doi.org/10.1007/s00011-009-0037-3>
- Guidi, M., Curvale, C., Pasqua, A., Jer, H., Pires, H., Basso, S., . . . Mazza, O. (2019). Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. *Acta gastroenterologica latinoamericana*, 49(4), 307-323. Retrieved from <https://actagastro.org/actualizacion-en-el-manejo-inicial-de-la-pancreatitis-aguda/>
- He, H., & Zhang, H. (2020). The efficacy of different doses of ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis. *Annals of palliative medicine*, 9(3), 730-737. doi:<https://doi.org/10.21037/apm.2020.04.19>
- Jeurnink, S., Nijs, M., Prins, H., Greving, J., & Siersema, P. (2015). Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*, 15(3), 203-208. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.009>
- Jiang, X., Shi, J., Wang, X., Hu, Y., & Cui, Y. (2020). The impacts of infectious complications on outcomes in acute pancreatitis: a retrospective study. *Military Medical Research*, 7(1), 38. doi:<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00265-5>
- Johnson, C. (2007). Antioxidants in acute pancreatitis. *Gut*, 1344-1345.
- Johnson, C., Kingsnorth, A., Imrie, C., McMahon, M., Neoptolemos, J., McKay, C., . . . Curtis, L. (2001). Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut*, 48(1), 62-69. doi:<https://doi.org/10.1136/gut.48.1.62>
- Kambhampati, S., Park, W., & Habtezion, A. (2014). Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 20(45), 16868-16880.



doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16868>

Khurana, A., Anchi, P., Allawadhi, P., Kumar, V., Sayed, N., Packirisamy, G., & Godugu, C. (2019).

Yttrium oxide nanoparticles reduce the severity of acute pancreatitis caused by cerulein hyperstimulation. *Nanomedicine*, *18*, 54-65. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.02.018>

Kyhälä, L., Lindström, O., Kylänpää, L., Mustonen, H., Puolakkainen, P., Kempainen, E., . . . Petäjä, J. (2016). Activated protein C retards recovery from coagulopathy in severe acute pancreatitis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *16*(1), 10-16.

doi:<https://doi.org/10.3109/00365513.2015.1084041>

Lagoo, J., D'Souza, M., Kartha, A., & Kutappa, A. (2018). Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis. *Journal of critical care*, *45*, 27-32. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.021>

Lampropoulos, P., Lambropoulou, M., Papalois, A., Basios, N., Manousi, M., Simopoulos, C., & Tsaroucha, A. (2013). The role of apigenin in an experimental model of acute pancreatitis. *The Journal of surgical research*, *183*(1), 129-137. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.11.053>

Lankisch, P., Apte, M., & Banks, P. (2015). Acute pancreatitis. *Lancet*, *396*, 85-96. doi:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8)

Li, Q., Wang, Y., Ma, T., Ren, F., Mu, F., Wu, R., . . . Wang, B. (2021). Preoperative platelet count predicts posttransplant portal vein complications in orthotopic liver transplantation: a propensity score analysis. *BMC gastroenterology*, *21*(1), 1. doi:<https://doi.org/10.1186/s12876-020-01553-z>

Mayo Clinic. (2022, 09 01). *Treating Acute Pancreatitis With Dabigatran, a Pilot Study*. Retrieved from Mayo Clinic: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03807856?tab=history>

Mukherjee, R., Nunes, Q., Huang, W., & Sutton, R. (2019). Precision medicine for acute pancreatitis: current status and future opportunities. *Precision clinical medicine*, *2*(2), 81-86.

doi:<https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbz010>

Munir, F., Jamshed, M., Shahid, N., Hussain, H., Muhammad, S., Mamun, A., & Zhang, Q. (2020). Advances in immunomodulatory therapy for severe acute pancreatitis. *Immunology letters*, *217*, 72-76. doi:<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.002>



- Muñoz, D., Medina, R., Botache, W., & Arrieta, R. (2023). Pancreatitis aguda: puntos clave. Revisión argumentativa de la literatura. *Revista Colombiana de Cirugía*, 38, 339-351.
doi:<https://doi.org/10.30944/20117582.2206>
- Nango, D., Nakashima, H., Hirose, Y., Shiina, M., & Echizen, H. (2018). Causal relationship between acute pancreatitis and methylprednisolone pulse therapy for fulminant autoimmune hepatitis: a case report and review of literature. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 4, 14.
doi:<https://doi.org/10.1186/s40780-018-0111-5>
- Nieto, J., & Rodriguez, S. (2010). Manejo de la pancreatitis aguda: guía de práctica clínica basada en la mejor información disponible. *Revista Colombiana de Cirugía*, 25(2), 76-96.
doi:<https://www.redalyc.org/pdf/3555/355534494007.pdf>
- Nishita, M., Park, S., Nishio, T., Kamizaki, K., Wang, Z., Tamada, K., . . . Minami, Y. (2017). Ror2 signaling regulates Golgi structure and transport through IFT20 for tumor invasiveness. *Scientific reports*, 7(1), 1. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-016-0028-x>
- Pan, Y. (2014). The effects of glycyrrhizin on acute pancreatitis in mice. *European review for medical and pharmacological sciences*, 18(24), 3943-3947. Retrieved from
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555888/>
- Pan, Y., Fang, H., Lu, F., Pan, M., Chen, F., Xiong, P., . . . Huang, H. (2017). Ulinastatin ameliorates tissue damage of severe acute pancreatitis through modulating regulatory T cells. *Journal of inflammation*, 14, 7. doi:<https://doi.org/10.1186/s12950-017-0154-7>
- Qiu, Q., Li, G., Tang, L., Guo, Y., Wen, L., Wang, B., . . . Liu, K. (2019). The efficacy of low molecular weight heparin in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of digestive diseases*, 20(10), 512-522.
doi:<https://doi.org/10.1111/1751-2980.12815>
- Rai, U., Thrimawithana, T., Valery, C., & Young, S. (2015). Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacology & therapeutics*, 152, 98-110.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.007>



- Salas, A., Sans, M., Soriano, A., Reverter, J., Anderson, D., Piqué, J., & Panés, J. (2000). Heparin attenuates TNF-alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut*, 47(1), 88-96. doi:<https://doi.org/10.1136/gut.47.1.88>
- Scott, P., Bruce, C., Schofield, D., Shiel, N., Braganza, J., & McCloy, R. (1993). Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. *The British journal of surgery*, 80(6), 750-754. doi:<https://doi.org/10.1002/bjs.1800800632>
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., & Vege, S. (2013). American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 108(9), 1400-1416. doi:<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
- Tozlu, M., Kayar, Y., İnce, A., Baysal, B., & Şentürk, H. (2019). Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *The Turkish journal of gastroenterology*, 30(1), 81-87. doi:<https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18583>
- Vege, S., Atwal, T., Bi, Y., Chari, S., Clemens, M., & Enders, F. (2015). Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology*, 149(2), 318-320. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.019>
- Vege, S., Horibe, M., Chari, S., Clemens, M., Loftus, C., & Enders, F. (2020). A single center randomized double blind controlled trial of pentoxifylline in acute pancreatitis: Challenges and opportunities. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*, 20(8), 1592-1597. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.023>
- Waldron, R., Chen, Y., Pham, H., Go, A., Su, H., Hu, C., . . . Pandol, S. (2019). The Orai Ca²⁺ channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis. *The Journal of physiology*, 597(12), 3085-3105. doi:<https://doi.org/10.1113/JP277856>
- Wang, G., Liu, Y., Zhou, S., Qiu, P., Xu, L., Wen, P., . . . Xiao, X. (2016). Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Gabexate on the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *The American journal of the medical sciences*, 351(5), 506-512. doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.03.013>



- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 4(2), 1-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
- Xu, R., Jiang, S., Zhou, H., & Jin, W. (2019). Clinical efficacy of ulinastatin combined with somatostatin for treatment of severe acute pancreatitis and effects on immune function. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12(9), 11333-11341. Retrieved from <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000488311000035>
- Xu, X., & Dai, Y. (2010). Heparin: an intervenor in cell communication. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14(1-2), 175-180. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00871.x>
- Yao, Q., Jiang, X., Zhai, Y., Luo, L., Xu, H., Xiao, J., . . . Zhao, Y. (2020). Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis. *Journal of controlled release*, 312-325.
- Yildirim, A., Ince, M., Eyi, Y., Tuncer, S., Kaldirim, U., Eroglu, M., . . . Yasar, M. (2013). The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(22), 2981-2987. doi:2981-2987
- Zhang, S., Han, Z., Zhang, Y., Gao, X., Zheng, S., Wang, R., & Wu, D. (2021). Proton Pump Inhibitors Were Associated With Reduced Pseudocysts in Acute Pancreatitis: A Multicenter Cohort Study. *Frontiers in pharmacology*, 12. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772975>

