

Manejo Farmacológico del Dolor en Pancreatitis Aguda en Pacientes Adultos

Carlos Eduardo Fuentes Baez¹

Carlos_125fuentes@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0008-3305-6277>

Universidad de Guadalajara
México

Moisés Santiago González

moy3.santiago@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-7236-6229>

Universidad de Guadalajara
México

Leticia Sánchez Villarreal

lety_sanv@live.com

<https://orcid.org/0009-0008-2015-4281>

Universidad de Guadalajara
México

Karla Miroslava Escobar Moreno

miroslava.escobar2895@alumnos.udg.mx

<https://orcid.org/0009-0009-3993-8526>

Universidad de Guadalajara
México

RESUMEN

La pancreatitis aguda (PA) una amplia variedad de cursos clínicos. El síntoma que más predomina es el dolor abdominal (de-Madaria et al., 2021); es una prioridad el tratamiento del dolor en la PA, sin embargo, la evidencia científica actual es poco clara, encontrando déficit en cuanto a la descripción concisa sobre un protocolo analgésico eficaz. Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión detallada de las terapias farmacológicas actuales descritas en la evidencia científica para el tratamiento de la PA en adultos, basándonos en diversas plataformas científicas y bases de datos especializadas internacionales y nacionales en idioma español e inglés, incluyendo alrededor de 32 artículos actualizados que brindan esta información pertinente. Se observó que el manejo del dolor en la PA es una prioridad, que se debe personalizar el tratamiento con base en la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incluye los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol, opiáceos fuertes o débiles tomando en cuenta los comórbidos, tolerabilidad e intensidad del dolor presente en el paciente; por otra parte la nueva terapia basada en analgesia epidural muestra ser bastante prometedora, sin embargo, consideramos que aún se requieren investigaciones científicas con cohortes más grandes.

Palabras clave: pancreatitis aguda; analgesia; dolor abdominal; metaanálisis

¹ Autor principal

Correspondencia: Carlos_125fuentes@outlook.com

Pharmacological Management of Pain in Acute Pancreatitis in Adult Patients

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) a wide variety of clinical courses. The most predominant symptom is abdominal pain (de-Madaria et al., 2021); The treatment of pain in AP is a priority, however, the current scientific evidence is unclear, finding a deficit in terms of a concise description of an effective analgesic protocol. This work aims to carry out a detailed review of the current pharmacological therapies described in the scientific evidence for the treatment of AP in adults, based on various scientific platforms and specialized international and national databases in Spanish and English, including around 32 articles. updates that provide this pertinent information. It was observed that the management of pain in AP is a priority, that treatment should be personalized based on the analgesic scale of the World Health Organization (WHO) that includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, strong opiates. or weak taking into account the comorbidities, tolerability and intensity of the pain present in the patient; On the other hand, the new therapy based on epidural analgesia shows to be quite promising, however, we consider that scientific research with larger cohorts is still required.

Keywords: acute pancreatitis; analgesia; abdominal pain; meta-analysis

*Artículo recibido 17 septiembre 2023
Aceptado para publicación: 28 octubre 2023*

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas asociado con una alta morbilidad y, en casos graves, una mortalidad de hasta el 50% (Sternby et al., 2019); por otra parte, la PA acarrea amplia relevancia epidemiológica debido su alta incidencia y comorbilidad en la población mundial. El síntoma de presentación más frecuente y actualmente considerado como un factor pronóstico importante es el dolor abdominal (Phillip et al., 2013).

El conjunto de datos más grande recopilado prospectivamente sobre pacientes con pancreatitis crónica y pancreatitis aguda, el Estudio del Páncreas de América del Norte (NAPS2), informó un patrón de dolor predefinido en el 77% de los pacientes. Además de una gran carga de enfermedad medida por métricas de calidad de vida (Short Form Health Survey, SF-12), el 25% de estos pacientes recibieron prestaciones por discapacidad (Singh et al., 2022).

Aunque las estrategias de tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina en la pancreatitis crónica están bien desarrolladas, nuestras estrategias actuales para el tratamiento del dolor en la pancreatitis aguda no son actualmente del todo claras, aún están poco estudiadas.

Objetivo

El objetivo de este artículo es realizar una revisión detallada de los manejos farmacológicos actuales más eficaces y seguros descritos para el tratamiento del dolor por pancreatitis aguda mediante la búsqueda en diversas plataformas científicas y bases de datos especializadas internacionales y nacionales en idioma inglés y español, incluyendo alrededor de 32 artículos actualizados tomando en cuenta revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y estudios clínicos que nos brindan la información pertinente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fuentes y criterios de selección

El 10 de agosto del 2023 se realizó una revisión narrativa por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos entre las que se encuentra Medline, PubMed, Scielo y Cochrane con la finalidad de encontrar artículos que reporten el manejo farmacológico en pacientes adultos con pancreatitis aguda. Se utilizaron varias combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: "pancreatitis aguda", "Acute pancreatitis", sin restricciones. Para secciones individuales, las palabras claves relacionadas con

el tema relevante ("pharmacologic treatment", "tratamiento farmacológico", "AINES", "analgesia" "adultos" "metaanálisis", "dolor abdominal", "abdominal pain", "anestesia epidural", "opioides") fueron identificadas y cruzados con los términos de búsqueda iniciales usando las anteriores bases de datos. Consideramos revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios clínicos. Revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos, en particular los estudios aleatorizados más grandes, se priorizaron sobre la evidencia de menor grado. La revisión se realizó en los idiomas inglés, español y alemán. Se encontraron cerca de 60 artículos, de los cuales se incluyeron 30 artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología

En los Estados Unidos es la causa número 21 de ingreso hospitalario y la principal causa de ingreso por motivo gastrointestinal (13 a 45 casos por 100 000 habitantes) (Lankisch et al., 2015) . Cada año ocurren en ese país más de 250 mil casos y cerca de 3 mil fatalidades, con costos de hospitalización que superan los 2,5 billones de dólares(Peery et al., 2012).

La mortalidad en los casos leves oscila en cerca del 1 % y llega al 35 % en los casos severos. Ante la presencia de síndrome compartimental abdominal, las fatalidades pueden llegar al 49 % (van Dijk et al., 2017) . Según el Colegio Americano de Gastroenterología, el diagnóstico de la pancreatitis aguda se basa en la presencia de 2 de 3 de los siguientes criterios: (I) dolor abdominal consistente con la enfermedad, (II) amilasa o lipasa séricas mayores de 3 veces el límite superior normal, (III) hallazgos característicos en los estudios de imagen(Tenner et al., 2013).

Definición

La pancreatitis aguda es un trastorno intracelular del calcio en las células pancreáticas, que puede desencadenar cambios inflamatorios, necroticos y complicaciones locales y sistémicas(Garber et al., 2018).

Etiologías

Las causas más comunes de pancreatitis aguda van a ser litos o barro biliar en 40 - 50 % de los casos; el alcohol es la segunda causa más frecuente con 20 - 40 %. Causas menos frecuentes incluyen medicamentos, postcolangiopancreatografía retrógrada endoscópica, trauma, cirugía, hipercalcemia e hipertrigliceridemia(Dooley et al., 2015; van Dijk et al., 2017).

Manejo del dolor (generalidades)

El dolor es frecuentemente el síntoma principal de los pacientes con pancreatitis, por lo que debe ser abordado de forma temprana y agresiva, con evaluación frecuente y analgesia con múltiples medicamentos y modalidades (Mäntyselkä et al., 2001; Szatmary et al., 2022). En distintos estudios se han probado acetaminofén, antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos, todos con rango aceptable de seguridad, siempre y cuando se individualice según las condiciones del paciente. Cabe destacar que con frecuencia se sobreutilizan opiáceos y ácido acetilsalicílico de forma inadecuada, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos y el acetaminofén se emplean de manera subóptima (Perera et al., 2014). Una nueva modalidad descrita en múltiples estudios es el bloqueo epidural, mismo que se ha asociado con disminución de mortalidad (Jabaudon et al., 2018), menor extensión de la necrosis, control de acidosis, vasodilatación esplácnica y mejora de microcirculación en el lecho peripancreático (Windisch et al., 2016).

AINES y metamizol

En situaciones agudas, el dolor generalmente se trata con analgésicos parenterales, como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anestésicos locales y opioides. La calidad de la evidencia que respalda una estrategia analgésica sobre la otra es baja y una revisión sistemática de ocho ensayos clínicos aleatorizados no favoreció a ningún agente analgésico en específico (Machicado & Papachristou, 2019; Meng et al., 2013). En otro ensayo es de particular interés que se observó una comparativa donde los opioides no superaron a al metamizol (Peiró et al., 2008).

La mayoría, pero no todas, las directrices sobre PA siguen siendo no comprometidas en el manejo de analgésicos debido a la escasez de pruebas de alta calidad. Las directrices japonesas recomiendan que si el dolor asociado con la PA es severo y persistente, entonces requiere un control suficiente del dolor; sin embargo, siguen sin comprometerse en la elección del analgésico (Takada et al., 2022). Las directrices de la Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia para el manejo de PA no proporcionan evidencia o recomendación alguna sobre ninguna restricción en los medicamentos para el dolor disponibles, excepto que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deben evitarse en los casos de lesión renal aguda. Ninguno de los anteriores estudios proporcionan dosis, tipo, vía de administración y la duración de los analgésicos (Manrai et al., 2023).

¿En qué momento elegir el manejo con opiáceos?

El dolor abdominal puede ser profundo en la pancreatitis aguda, y para la mayoría de los pacientes, la analgesia opiérgica fuerte es apropiada, lo que reduce la necesidad de analgesia suplementaria en otros regímenes; y en casos de dolor menos intenso se puede recurrir a las escaleras de analgesia; siempre conscientes de que el alivio temprano y efectivo del dolor es una prioridad(Cai et al., 2021a). La evidencia experimental indica que los opiáceos aumentan el esfínter de las contracciones fásicas de Oddi que pueden aumentar la presión dentro del conducto biliar, pero los ensayos aleatorios han demostrado que los opiáceos son tan, si no más, efectivos que las alternativas, y tan seguros en la pancreatitis aguda (Basurto Ona et al., 2013; Thompson, 2001). Se pueden usar infusiones intravenosas continuas de opiáceos para el dolor persistente e intenso(Bainbridge et al., 2006) . Los opioides han sido los analgésicos más estudiados para la PA, estableciendo una buena eficacia, y son el agente de elección para la analgesia de rescate en todos los ensayos (Huang et al., 2020).

Manejo del dolor con analgesia epidural

En un metanálisis (Al-Leswas et al., 2023)se observó como resultado que la anestesia epidural (AE) proporcionan la mayor mejoría en la intensidad del dolor dentro de las primeras 24 h. Además de mejorar el dolor, se demostró que la AE mejora la perfusión pancreática en tomografías computarizadas (TC) con contraste. Si bien la AE se utiliza con frecuencia en pacientes sometidos a cirugía abdominal, la AE rara vez se utiliza en el tratamiento de pacientes con pancreatitis aguda. Estas posturas pueden deberse a que existe preocupación sobre la seguridad de la AE en pacientes con pancreatitis aguda grave, donde los pacientes tienen riesgo de coagulopatía y sepsis con un mayor riesgo de hemorragia, neuropatía, absceso epidural e hipotensión (Sadowski, 2015) .

Agregando a lo anteriormente mencionado (Al-Leswas et al., 2023) observaron en sus resultados que la AE en PA es factible y segura. Los datos disponibles indican que la AE se asocia con una menor mortalidad por PA. La EA es una opción importante para el tratamiento de pacientes antes y después de la cirugía abdominal y torácica con evidencia de un mejor control del dolor, una reducción de las complicaciones pulmonares, cardiovasculares y trombóticas y una disminución de la tasa de íleo según lo reportado por (Akter et al., 2021; Rodgers, 2000).

Por otra parte (Sadowski, 2015)mostró que existe perfusión pancreática mejorada en la tomografía computarizada con contraste después de la administración de la AE en comparación con el grupo sin AE a pesar de un mayor índice de gravedad de la en la escala de Balthazar en el grupo con AE. Esta mejora de la perfusión pancreática se reflejó aún más en puntuaciones de dolor más bajas en el grupo de AE en comparación con el grupo sin AE y en un menor número de pacientes sometidos a necrosectomía en el grupo con AE(Sadowski, 2015). Sin embargo, no hay indicaciones aun claras en la evidencia científica actual sobre si la AE puede ser usada en pacientes con pancreatitis severa o con alto riesgo de coagulopatías.

Comunicación acertiva medico-paciente

El manejo del dolor y otros problemas físicos y psicológicos son parte del abordaje multidisciplinario e integral, exacerbados por la ansiedad del estado actual en el que se encuentra el paciente ; requieren información completa y comprensible sobre su enfermedad, asesoramiento sobre su progreso, confianza en el personal, atención inmediata a sus necesidades e intervenciones oportunas para abordar las complicaciones. Se debe ofrecer apoyo psicológico para construir una relación con los pacientes y ayudar con la ansiedad, especialmente para los adolescentes y los adultos jóvenes(Cai et al., 2021b).

CONCLUSIÓN

Sugerimos continuar usando como referencia la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el manejo del dolor en pancreatitis aguda, tomando en cuenta los comorbidos del paciente , alergias a farmacos , tolerancia de los mismos, y la gravedad de la pancreatitis , es decir , personalizando la atención médica (Cai et al., 2021c; Huang et al., 2020; Sotoudehmanesh et al., 2007; Thavanesan et al., 2022). De manera que se debe iniciar con AINE de baja potencia, que suele ser suficiente en la AP de leve a moderada. Si los AINE no son suficientes para aliviar el dolor, se agrega a la terapia farmacología los opioides débiles (por ejemplo, tramadol y codeína) u opioides fuertes (por ejemplo, pentazocina, fentanilo y buprenorfina) . La analgesia epidural es una terapia bastante prometedoras debido a sus características pleiotrópicas antes mencionadas, sin embargo, consideramos que se requiere más evidencia científica con cohortes más amplios

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Akter, N., Ratnayake, B., Joh, D. B., Chan, S.-J., Bonner, E., & Pandanaboyana, S. (2021). Postoperative Pain Relief after Pancreatic Resection: Systematic Review and Meta-Analysis of Analgesic Modalities. *World Journal of Surgery*, 45(10), 3165–3173. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06217-x>
- Al-Leswas, D., Baxter, N., Lim, W. B., Robertson, F., Ratnayake, B., Samanta, J., Capurso, G., de-Madaria, E., Drewes, A. M., Windsor, J., & Pandanaboyana, S. (2023). The safety and efficacy of epidural anaesthesia in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *HPB*, 25(2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.12.004>
- Bainbridge, D., Martin, J. E., & Cheng, D. C. (2006). Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery — a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 53(5), 492–499. <https://doi.org/10.1007/BF03022623>
- Basurto Ona, X., Rigau Comas, D., & Urrútia, G. (2013). Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009179.pub2>
- Cai, W., Liu, F., Wen, Y., Han, C., Prasad, M., Xia, Q., Singh, V. K., Sutton, R., & Huang, W. (2021a). Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782151>
- Cai, W., Liu, F., Wen, Y., Han, C., Prasad, M., Xia, Q., Singh, V. K., Sutton, R., & Huang, W. (2021b). Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782151>
- Cai, W., Liu, F., Wen, Y., Han, C., Prasad, M., Xia, Q., Singh, V. K., Sutton, R., & Huang, W. (2021c). Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782151>
- de-Madaria, E., Sánchez-Marin, C., Carrillo, I., Vege, S. S., Chooklin, S., Bilyak, A., Mejuto, R., Mauriz, V., Hegyi, P., Márta, K., Kamal, A., Lauret-Braña, E., Barbu, S. T., Nunes, V., Ruiz-

- Rebollo, M. L., García-Rayado, G., Lozada-Hernandez, E. E., Pereira, J., Negroi, I., ... Mira, J. J. (2021). Design and validation of a patient-reported outcome measure scale in acute pancreatitis: the PAN-PROMISE study. *Gut*, 70(1), 139–147. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320729>
- Dooley, N., Hew, S., & Nichol, A. (2015). Acute pancreatitis: an intensive care perspective. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(4), 191–196. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.01.017>
- Garber, A., Frakes, C., Arora, Z., & Chahal, P. (2018). Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/6218798>
- Huang, Z., Ma, X., Jia, X., Wang, R., Liu, L., Zhang, M., Wan, X., Tang, C., & Huang, L. (2020). Prevention of Severe Acute Pancreatitis With Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Gastroenterology*, 115(3), 473–480. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000529>
- Jabaudon, M., Belhadj-Tahar, N., Rimmelé, T., Joannes-Boyau, O., Bulyez, S., Lefrant, J.-Y., Malledant, Y., Leone, M., Abback, P.-S., Tamion, F., Dupont, H., Lortat-Jacob, B., Guerci, P., Kerforne, T., Cinotti, R., Jacob, L., Verdier, P., Dugernier, T., Pereira, B., & Constantin, J.-M. (2018). Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Critical Care Medicine*, 46(3), e198–e205. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002874>
- Lankisch, P. G., Apte, M., & Banks, P. A. (2015). Acute pancreatitis. *The Lancet*, 386(9988), 85–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8)
- Machicado, J. D., & Papachristou, G. I. (2019). Pharmacologic management and prevention of acute pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 35(5), 460–467. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000563>
- Manrai, M., Dawra, S., Singh, A. K., Jha, D. K., & Kochhar, R. (2023). Controversies in the management of acute pancreatitis: An update. *World Journal of Clinical Cases*, 11(12), 2582–2603. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2582>

- Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., Halonen, P., & Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*, 89(2), 175–180. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00361-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00361-4)
- Meng, W., Yuan, J., Zhang, C., Bai, Z., Zhou, W., Yan, J., & Li, X. (2013). Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*, 13(3), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.003>
- Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., Gangarosa, L. M., Thiny, M. T., Stizenberg, K., Morgan, D. R., Ringel, Y., Kim, H. P., DiBonaventura, M. D., Carroll, C. F., Allen, J. K., Cook, S. F., Sandler, R. S., Kappelman, M. D., & Shaheen, N. J. (2012). Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*, 143(5), 1179-1187.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.002>
- Peiró, A. M., Martínez, J., Martinez, E., Madaria, E. de, Llorens, P., Horga, J. F., & Pérez-Mateo, M. (2008). Efficacy and Tolerance of Metamizole versus Morphine for Acute Pancreatitis Pain. *Pancreatology*, 8(1), 25–29. <https://doi.org/10.1159/000114852>
- Perera, M., Tattersall, M., & Wysocki, A. (2014). Analgesia in Patients with Acute Pancreatitis: A Cry for Help. *International Journal of Gastroenterology Research and Practice*, 1–10. <https://doi.org/10.5171/2014.343907>
- Phillip, V., Schuster, T., Hagemes, F., Lorenz, S., Matheis, U., Preinfalk, S., Lippl, F., Saugel, B., Schmid, R. M., & Huber, W. (2013). Time Period From Onset of Pain to Hospital Admission and Patients' Awareness in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 42(4), 647–654. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182714565>
- Rodgers, A. (2000). Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ*, 321(7275), 1493–1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7275.1493>
- Sadowski, S. M. (2015). Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(43), 12448. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12448>

- Singh, V. K., Whitcomb, D. C., Banks, P. A., AlKaade, S., Anderson, M. A., Amann, S. T., Brand, R. E., Conwell, D. L., Cote, G. A., Gardner, T. B., Gelrud, A., Guda, N., Forsmark, C. E., Lewis, M., Sherman, S., Muniraj, T., Romagnuolo, J., Tan, X., Tang, G., ... Steinberg, W. (2022). Acute pancreatitis precedes chronic pancreatitis in the majority of patients: Results from the NAPS2 consortium. *Pancreatology*, 22(8), 1091–1098. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.10.004>
- Sotoudehmanesh, R., Khatibian, M., Kolahdoozan, S., Ainechi, S., Malboosbaf, R., & Nouraie, M. (2007). Indomethacin May Reduce the Incidence and Severity of Acute Pancreatitis After ERCP. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(5), 978–983. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01165.x>
- Sternby, H., Bolado, F., Canaval-Zuleta, H. J., Marra-López, C., Hernando-Alonso, A. I., del-Val-Antoñana, A., García-Rayado, G., Rivera-Irigoín, R., Grau-García, F. J., Oms, L., Millastre-Bocos, J., Pascual-Moreno, I., Martínez-Ares, D., Rodríguez-Oballe, J. A., López-Serrano, A., Ruiz-Rebollo, M. L., Viejo-Almanzor, A., González-de-la-Higuera, B., Orive-Calzada, A., ... de-Madaria, E. (2019). Determinants of Severity in Acute Pancreatitis. *Annals of Surgery*, 270(2), 348–355. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002766>
- Takada, T., Isaji, S., Mayumi, T., Yoshida, M., Takeyama, Y., Itoi, T., Sano, K., Iizawa, Y., Masamune, A., Hirota, M., Okamoto, K., Inoue, D., Kitamura, N., Mori, Y., Mukai, S., Kiriyama, S., Shirai, K., Tsuchiya, A., Higuchi, R., & Hirashita, T. (2022). <scp>JPN</scp> clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 29(10), 1057–1083. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1146>
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., & Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 108(9), 1400–1415. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
- Thavanesan, N., White, S., Lee, S., Ratnayake, B., Oppong, K. W., Nayar, M. K., Sharp, L., Drewes, A. M., Capurso, G., De-Madaria, E., Siriwardena, A. K., Windsor, J. A., & Pandanaboyana, S. (2022). Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and

Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World Journal of Surgery*, 46(4), 878–890.

<https://doi.org/10.1007/s00268-021-06420-w>

Thompson, D. R. (2001). Narcotic Analgesic Effects on The Sphincter of Oddi: A Review of The Data and Therapeutic Implications in Treating Pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1266–1272. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03536.x>

van Dijk, S. M., Hallensleben, N. D. L., van Santvoort, H. C., Fockens, P., van Goor, H., Bruno, M. J., & Besselink, M. G. (2017). Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*, 66(11), 2024–2032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595>

Windisch, O., Heidegger, C.-P., Giraud, R., Morel, P., & Bühler, L. (2016). Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Critical Care*, 20(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1292-7>