

ARTÍCULO ORIGINAL

¿La nutrición enteral puede mejorar la evolución de la pancreatitis aguda grave?

Gabriel Ricardo Monti

Subjefe de Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Central de San Isidro "Dr Melchor A Posse".

Resumen

La mayoría de los casos de pancreatitis aguda se presentan como formas leves en las que no se recomienda el soporte nutricional a no ser que los pacientes no puedan reanudar su alimentación oral normal después de 5-7 días. Por el contrario, la pancreatitis grave cursa con estrés metabólico y precisa de soporte nutricional precoz. La nutrición enteral, como parte del tratamiento de la pancreatitis aguda, lleva más de una década. Estudios recientes indican que la nutrición enteral puede mejorar la evolución de la pancreatitis aguda grave, reducir las complicaciones y favorecer una recuperación más rápida de la enfermedad. La inmunonutrición y los probióticos combinados con la nutrición enteral son una alternativa promisoriosa, pero son necesarios estudios multicéntricos bien diseñados para establecer su rol en la pancreatitis aguda.

Palabras claves. Pancreatitis aguda, soporte nutricional, nutrición enteral, inmunonutrición, probióticos.

Can enteral nutrition improve the course of severe acute pancreatitis?

Summary

Most of acute pancreatitis cases present as mild cases for which nutritional support is not recommended provided the patient is able to restart normal oral intake within 5- days. By contrast, severe pancreatitis associates metabolic stress and requires early nutritional support. The application of enteral feeding as part of the treatment of acute pancreatitis goes back more than a decade now. Recent studies show that enteral nutrition may improve the course of severe acute pancreatitis, reduce its complications and promote a quicker improvement from the disease. Immunonutrition and probiotics combined with enteral nutrition are a potentially promising alternative, but further well-designed multi-centric trials are necessary to prove their role in the treatment of acute pancreatitis.

Key words. Acute pancreatitis, nutritional support, enteral nutrition, immunonutrition, probiotics.

Correspondencia: Gabriel Ricardo Monti
E-mail: grmonti@intramed.net

Introducción

El manejo de la pancreatitis aguda varía dependiendo de su gravedad. Aproximadamente el 75% de los episodios son formas leves con una mortalidad inferior al 1%.¹ Por el contrario, la mortalidad alcanza el 20-40% en las formas graves, que cursan con un importante síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y pueden progresar a la disfunción multiorgánica.^{2,3}

Los pacientes con pancreatitis aguda grave, con curso complicado y prolongado, desarrollan con frecuencia deficiencias nutricionales. Además, el 30% de los pacientes con pancreatitis aguda, especialmente los casos de etiología etílica, están ya desnutridos en el momento de la enfermedad.⁴

Hasta fechas recientes se creía que la alimentación oral o enteral podría tener un efecto negativo en la evolución de la pancreatitis aguda, al estimular la secreción pancreática exocrina y, en consecuencia, los procesos autodigestivos del páncreas.⁵ Por el contrario, hoy en día existe una conciencia cada vez mayor de la necesidad de administrar soporte nutricional a los pacientes con pancreatitis aguda grave. A pesar de ello, y del creciente conocimiento en el metabolismo y en la nutrición clínica, todavía existen temas de controversia en el manejo nutricional de estos pacientes.

Fisiopatología de la nutrición en la pancreatitis aguda

La malnutrición grave es un factor de riesgo de morbilidad en entidades diferentes a la pancreatitis. Se cree también que la malnutrición probablemente afecta de forma negativa a la evolución de la pancreatitis aguda, aunque esto no está claramente demostrado.⁶

Por otra parte, se sabe que el 30-40% de los casos de pancreatitis se deben a consumo excesivo de alcohol, y que el 50-80% de los alcohólicos crónicos están malnutridos.

También se conoce que el sobrepeso es un factor de mal pronóstico en la pancreatitis aguda.⁶

La pancreatitis aguda leve tiene escaso efecto sobre el estado nutricional y el metabolismo de los pacientes, que habitualmente pueden reiniciar la alimentación oral en pocos días.⁵ Por el contrario, en la

pancreatitis aguda grave se producen importantes cambios metabólicos. El dolor y los mediadores inflamatorios favorecen un estado hipercatabólico, que se observa en el 80% de los pacientes con pancreatitis aguda necrotizante.⁷

En estos pacientes se produce un aumento del gasto energético en reposo, de la gluconeogénesis endógena y del catabolismo proteico,⁵⁻⁷ y las pérdidas netas de nitrógeno pueden alcanzar los 20-40 g/día.⁸⁻⁹

El balance de nitrógeno negativo se ha relacionado con un aumento de la mortalidad. Así, Sitzmann, en un estudio prospectivo no aleatorizado, observó que los pacientes con balances de nitrógeno persistentemente negativos, a pesar del soporte nutricional, tenían una mortalidad 10 veces superior a aquellos con balances positivos.¹⁰

La malnutrición y catabolismo proteico en la pancreatitis aguda pueden ser también consecuencia de períodos prolongados de ayuno o de ingestión oral inadecuada.⁵ Se ha demostrado que 5 días de ayuno son suficientes para producir una malnutrición grave en los pacientes con pancreatitis aguda severa previamente sanos, que resulta en un descenso del compartimento proteico y consecuentemente en retención de agua y alteración de la función muscular.¹¹ El ayuno de más de 7 días cursa, por tanto, con malnutrición y probablemente con peor pronóstico, por lo que debe evitarse en todos los casos de pancreatitis.⁶

Desarrollo de necrosis pancreática infectada

El desarrollo de una necrosis pancreática infectada lleva aproximadamente 2-4 semanas. Dado que la infección es producida por bacilos *gram* negativos, el origen más probable de la misma es el tubo digestivo. A pesar de haber numerosos estudios experimentales que implican a la traslocación bacteriana como la responsable de la infección, esto todavía no está claramente establecido.

La traslocación bacteriana es secundaria a un incremento de la permeabilidad intestinal y la consecuente migración de bacterias, endotoxinas, antígenos, etc, desde el intestino hacia el sistema portal, los ganglios mesentéricos, el hígado, bazo y páncreas. Este proceso lleva a un estado proinflamatorio que provoca una respuesta inflamatoria sistémica. El desbalance en la producción de mediadores inflamatorios sería la causa de una disfunción multiorgánica final.

Si la respuesta inflamatoria -que en un principio es un mecanismo de defensa del huésped- es excesiva, provoca un proceso de autodestrucción.

Los mediadores endógenos cumplen un rol principal en el desarrollo de la disfunción multiorgánica.

No hay un tratamiento específico para esta disfunción multiorgánica, por lo que su mortalidad es extremadamente alta (entre el 50-70%).

Numerosos estudios experimentales sobre la fisiopatología de la pancreatitis aguda han demostrado que son múltiples los mecanismos que pueden dañar la función de la barrera intestinal. Cada vez más se considera al tubo digestivo como el origen del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con la posibilidad de progresar a sepsis, disfunción multiorgánica y muerte del paciente. La pancreatitis aguda grave representa un modelo típico de síndrome séptico debido a fallas en la barrera intestinal.

Por lo tanto, se puede concluir que uno de los principales objetivos terapéuticos en la pancreatitis aguda grave es mantener la integridad de la mucosa intestinal para prevenir la traslocación bacteriana y mejorar el sistema inmune del intestino. Teóricamente, disponemos de tres medidas para preservar y/o restituir la barrera intestinal: la nutrición enteral, la inmunonutrición enteral y los probióticos.

Nutrición enteral

La atrofia y el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal han sido descritas por más de una década como un efecto adverso importante de la nutrición parenteral mantenida por varios días. La hipomotilidad intestinal y la falta de estimulación peristáltica son consecuencias directas de la ausencia de alimentación oral.

Ello conlleva cambios significativos en la microflora intestinal que pueden verse incrementados por tratamientos antibióticos inadecuados.

La nutrición enteral temprana previene los cambios atróficos de la mucosa intestinal y facilita la motilidad intestinal. Estos mecanismos fisiopatológicos protegen contra el crecimiento de una flora intestinal anormal, el incremento de la permeabilidad intestinal y la consecuente traslocación bacteriana.¹²⁻¹⁴

El primer estudio que mostró la eficacia de la alimentación enteral en la pancreatitis aguda fue publicado hace más de 10 años por McClave y col.¹⁵ Posteriormente Nakad y col¹⁶ demostró que la nutrición nasoyeyunal fue factible de realizar y bien tolerada en la pancreatitis aguda grave. Un estudio prospectivo, randomizado de 38 pacientes con pancreatitis aguda grave mostró una disminución significativa de la frecuencia de complicaciones infecciosas y totales en aquellos pacientes que recibieron nutrición enteral.¹⁷ También demostró que el costo de la nutrición fue 3 veces mayor en los pacientes que recibieron nutrición parenteral total.

En 2004 Marik y Zaloga¹⁸ compararon en un metaanálisis nutrición enteral vs parenteral y demostraron claramente el efecto benéfico de la nutrición enteral en el tratamiento de la pancreatitis aguda. Aquellos que recibieron nutrición enteral como parte del tratamiento tuvieron una significativa disminución en la incidencia de infecciones (RR 0.45, 95% CI 0.26 - 0.78, p = 0.004), reducción en las interven-

ciones quirúrgicas (RR 0.48, 95% CI 0.22 – 1.0, $p = 0.05$) y menor estancia hospitalaria (reducción media 2.9 días, 1.6 a 4.3 días, $p < 0.001$). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la mortalidad (RR 0.66, 95% CI 0.32 – 1.37, $p = 0.3$) ni en las complicaciones no infecciosas (RR 0.61, 95% CI 0.31 – 1.22, $p = 0.16$).

Estudios posteriores confirmaron que la nutrición enteral temprana podía reducir la mortalidad. Targarona y col,¹⁹ demostraron una disminución estadísticamente significativa de disfunción orgánica (79% vs 31%; $p < 0.001$), intervenciones quirúrgicas (88% vs 25%; $p < 0.001$), necrosis pancreática infectada (74% vs 20%; $p < 0.001$) y mortalidad (35% vs 5%; $p < 0.001$) en pacientes con nutrición enteral vs parenteral. Otros autores tuvieron resultados similares.²⁰⁻²¹ Las Guías de la *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition on Pancreas* se revisaron en 2006.²² Las Guías recomiendan que en la pancreatitis aguda grave la nutrición enteral es el principal escalón del tratamiento y debería ser suplementada con nutrición parenteral solo si es necesario. Actualmente es común iniciar la alimentación con una fórmula estándar, y si esta no es bien tolerada, se intenta una fórmula basada en péptidos. No hay contraindicaciones específicas para la nutrición enteral y puede realizarse exitosamente en la pancreatitis aguda grave con complicaciones tales como fístulas, ascitis o pseudoquistes.

La nutrición parenteral no tiene un impacto positivo en el curso de la pancreatitis.

Su rol se reserva a los casos con íleo severo solo cuando la nutrición enteral está limitada en su administración.

Además, estudios recientes han demostrado que la nutrición enteral provoca menos hiperglucemias que la nutrición parenteral.²³

La nutrición enteral tiene varias ventajas sobre la nutrición parenteral:

- Previene complicaciones sépticas de la pancreatitis aguda.
- Evita las complicaciones más comunes de la nutrición parenteral (sepsis por catéter, neumotorax, trombosis).
- Tiene mucho menor costo que la nutrición parenteral.

Estos factores hacen de la nutrición enteral una modalidad terapéutica ampliamente aceptable. No obstante, no se utiliza todo lo que se debería. Así lo demuestra un estudio canadiense en el cual solo el 13% de las terapias intensivas utilizan nutrición enteral en las pancreatitis aguda.²⁴

No se han encontrado diferencias en el uso de la vía nasogástrica vs la nasoyeyunal. Así lo demuestran 2 estudios,²⁵⁻²⁶ concluyendo que la vía nasogástrica es más simple, más barata y más fácil de instrumentar que la nasoyeyunal.

La nutrición vía oral se ha utilizado con resultados promisorios. Un estudio randomizado, controla-

do en pancreatitis aguda sin complicaciones mostró que los 60 pacientes enrolados no presentaron exacerbación de la enfermedad utilizando una dieta vía oral iniciada dentro de los 2 días de ingreso, siendo esta vía fácil y segura.²⁷

Inmunonutrición

La suplementación de la nutrición enteral con inmunonutrientes ha adquirido gran interés en los últimos tiempos. Este tipo de nutrición busca modular la respuesta inmunológica con el fin de revertir la inmunosupresión y el proceso inflamatorio, mediante nutrientes inmunestimulantes o substratos energéticos especiales. Glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 son los inmunomoduladores más estudiados. Son pocos los estudios realizados en pancreatitis aguda grave, pero en general, estos nuevos nutrientes han demostrado modular la respuesta inflamatoria, mejorar la función inmunológica y disminuir la traslocación de bacterias intestinales.

Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones infecciosas ni disfunción multiorgánica.²⁸⁻³⁰

Por lo tanto, no es posible hacer recomendaciones en cuanto al uso de los inmunonutrientes.

Probióticos

El uso de probióticos adicionados a la nutrición enteral es otra alternativa, pero no muy promisoriosa.

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio en el huésped, manteniendo el balance natural de la flora intestinal y antagonizando bacterias patógenas. Los probióticos más utilizados son: lactobacillus y bifidobacterias.

Las bacterias productoras de ácido láctico han mostrado tener propiedades inmunomoduladoras, bacteriostáticas y bactericidas.

Los resultados iniciales con respecto a la aplicación clínica de los probióticos fueron promisorios, pero extremadamente conflictivos.³¹⁻³³ Si bien han demostrado que la nutrición enteral adicionada con probióticos podría reducir la incidencia de complicaciones sépticas, un estudio recientemente publicado³⁵ mostró que en pacientes con pancreatitis aguda grave el uso de probióticos no redujo el riesgo de complicaciones infecciosas y se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad, por lo que sus autores sugieren que el uso de probióticos no debería administrarse en estos pacientes.

Aplicabilidad en la práctica clínica

La respuesta inflamatoria asociada con la pancreatitis aguda puede conducir a un espectro de lesión pancreática que oscila desde el edema leve has-

ta la necrosis, que a su vez predispone a la sobreinfección. Una vez que un paciente acude a un centro hospitalario y se diagnostica de pancreatitis aguda, el objetivo inmediato es clasificarla como leve o grave, puesto que el manejo y la evolución del episodio dependerán de la identificación temprana de la necrosis pancreática.

El soporte intensivo de la pancreatitis aguda grave ha demostrado influir positivamente en la reducción de la mortalidad. El manejo inicial se centra fundamentalmente en el control hemodinámico. Inmediatamente después deben establecerse otras medidas, entre las que es prioritario el soporte nutricional. También debe administrarse nutrición artificial a los pacientes con brotes leves de pancreatitis previamente malnutridos o aquellos en los que se prevé un período prolongado de ayuno.

La gravedad de la pancreatitis aguda se define según los criterios de la Conferencia de Atlanta de 1992.³⁴ Se considera pancreatitis aguda grave aquella que se asocia a fallo orgánico o sistémico (*shock*, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o hemorragia digestiva), cursa con complicaciones locales (necrosis pancreática, formación de abscesos o pseudoquistes), o aquella que tiene signos pronósticos tempranos desfavorables (≥ 3 criterios de Ranson y ≥ 8 puntos de la escala APACHE-II). Se consideran criterios de gravedad radiológica de la pancreatitis aguda la existencia de necrosis pancreática y/o la existencia de colecciones líquidas agudas extrapancreáticas (grados D y E de la clasificación por tomografía computada de Balthazar).⁶⁻⁷

Para la valoración del estado nutricional se utilizan los criterios clásicos que permiten conocer el estado de los compartimentos corporales y definir si existe o no malnutrición, grado y tipo de la misma. La valoración nutricional debe incluir una historia clínica, una encuesta dietética retrospectiva, índices antropométricos y parámetros bioquímicos.

Para el cálculo de las necesidades energéticas se utiliza la ecuación de Harris-Benedict, que debe multiplicarse por un factor de estrés de 1,2-1,5.⁶⁻⁸ Aunque diversos autores recomiendan recurrir a la calorimetría indirecta, ésta es una técnica que no siempre está a disposición. Por otra parte, se sabe que los resultados de la calorimetría deben ser interpretados con cautela.

Desde hace más de 15 años se utiliza en muchos centros rutinariamente la NE yeyunal en los pacientes con pancreatitis aguda que precisan soporte nutricional, de acuerdo con los criterios de gravedad y de estado nutricional expuestos.

En las pancreatitis graves es importante intentar suplir los requerimientos nutricionales del paciente con NE en las primeras 72 horas. En caso de no ser posible, debe recurrirse a la NP, la cual debe instaurarse también de forma precoz, una vez conseguida la estabilidad hemodinámica del paciente.

Para la NE se utilizan habitualmente sondas de

poliuretano de 10 Fr, esperando que progresen espontáneamente hasta el yeyuno, recurriendo al control fluoroscópico, o a la ayuda de la endoscopia únicamente en los casos en los que existen dificultades en su progresión a través del píloro. Los procinéticos como la metoclopramida y la eritromicina son de escasa utilidad.

Una vez comprobada radiológicamente la correcta colocación de la sonda, se inicia la NE con una fórmula oligomérica isocalórica, pobre en grasas (1,7 g/100 ml), el 50% de las cuales corresponden a triglicéridos de cadena media. Podría ser de utilidad suplementar esta fórmula con una pequeña cantidad de bicarbonato (1 g de bicarbonato 1 Molar/1.000 ml de nutrición enteral), con lo que se eleva el pH de la solución desde 3 a 4. Con esta medida se pretende conseguir elevar el pH duodenal y producir una menor respuesta de la secreción pancreática. Esta medida queda respaldada por un estudio realizado por Ragins y cols, según el cual la administración yeyunal de aminoácidos a pH neutro no estimula la secreción pancreática exocrina, mientras que la misma solución administrada a pH ácido es un potente estímulo de la secreción. Este hecho se debe probablemente a que la presencia de ácido en el duodeno estimula la liberación de secreta, que a su vez estimula por vía hormonal la secreción enzimática pancreática.³¹

Varios ensayos clínicos aleatorizados respaldan la utilización de las fórmulas oligoméricas en la pancreatitis aguda. Bien es cierto que existen estudios preliminares según los cuales las fórmulas poliméricas serían también adecuadas.

A pesar de ello, se precisa todavía de más estudios antes de poder recomendar la utilización sistemática de las fórmulas poliméricas en la pancreatitis aguda grave.

Es de buena práctica iniciar la infusión de NE a 20 ml/h, aumentándola de forma progresiva según la tolerancia del paciente. Es relativamente habitual que no se consiga suministrar todos los requerimientos nutricionales por vía enteral, sobre todo en los primeros días de ingreso hospitalario, en cuyo caso se puede asociar una nutrición parenteral parcial. Posteriormente, cuando lo permite la situación clínica del paciente, se inicia una dieta oral pobre en grasas, incrementando de forma progresiva la misma de acuerdo con la tolerancia del paciente. Cuando la dieta oral supone unas 800 calorías se pasa a administrar la NE únicamente por la noche, retirándola unos pocos días después, cuando el paciente realiza una dieta oral adecuada.

Por otra parte, resulta más adecuada la administración yeyunal de nutrientes, que consigue una menor estimulación pancreática que su administración gástrica o duodenal. Es posible, no obstante, que la aparición de nuevos estudios apoyen estas nuevas opciones terapéuticas.

Conclusiones

1. Los pacientes con pancreatitis aguda precisan una valoración precoz. En las primeras horas es prioritario conseguir la estabilidad hemodinámica y valorar adecuadamente el estado nutricional y la gravedad del episodio, que condicionarán la necesidad de soporte nutricional.
2. El soporte nutricional no debe usarse rutinariamente en los pacientes con pancreatitis aguda leve o moderada.
3. La revisión de la literatura apoya el uso de la NE frente a la NP en la pancreatitis aguda grave, por su menor número de complicaciones y su posible efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad. Se aconseja el inicio precoz de la NE en las primeras 72 horas.
4. La evidencia científica apoya el uso de fórmulas oligoméricas en la pancreatitis aguda grave. Estudios preliminares indican que las dietas poliméricas pueden ser una alternativa.
5. Las dietas inmunomoduladoras y probióticos parecen modular la respuesta inmune, reducir las complicaciones infecciosas y mejorar el curso de la pancreatitis aguda. Sin embargo, su coste es muy superior al de las fórmulas convencionales y sus beneficios no han quedado claramente establecidos. Se necesitan más ensayos clínicos para establecer conclusiones definitivas.
6. La NE yeyunal produce un menor estímulo de la secreción pancreática exocrina que su administración más proximal y su utilización en la pancreatitis aguda grave está avalada por una amplia experiencia en la literatura médica. Puede considerarse la administración de nutrición por sonda nasogástrica en determinadas circunstancias, como son una menor duración del episodio doloroso y la necrosis pancreática poco extensa.
7. En caso de que no sea posible administrar NE, se recomienda recurrir a la NP. En cuanto al momento de su inicio, existen resultados discordantes y algunos autores recomiendan retrasarla unos 5 días.

Bibliografía

1. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245:674-683.
2. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:674-684.
3. Sax HC, Illig KA, Ryan CK, et al. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996;171:587-590.
4. Kotani J, Usami M, Nomura H, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg* 1999; 134:287-292.
5. Qin HL, Su ZD, Hu LG, et al. Effect of early enteral nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:469-473.
6. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:14-20.
7. Nakad A, Piessevaux H, Marot JC, et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas* 1998;17:187-193.
8. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-1669.
9. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-435.
10. Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, et al. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002;18:259-262.
11. Gupta R, Patel K, Calder PC, et al. A randomized clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3: 406-413.
12. Flint R, Windsor J, Bonham M. Trends in the management of severe acute pancreatitis: interventions and outcome. *ANZ J Surg* 2004;74(5):335-342.
13. Robin AP, Campbell R, Palani CK, et al. Total parenteral nutrition during acute pancreatitis: clinical experience with 156 patients. *World J Surg* 1990; 14(5):572-579.
14. Meier R, Beglinger C, Layer P, et al. ESPEN Consensus Group. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Clin Nutr* 2002;21(2):173-183.
15. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25(2):275-284.
16. Shaw JH, Wolfe RR. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1986;204(6):665-672.
17. Bouffard YH, Delafosse BX, Annat GJ, et al. Energy expenditure during severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(1):26-29.
18. Silberman H, Dixon NP, Eisenberg D. The safety and efficacy of a lipid-based system of parenteral nutrition in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1982;77(7): 494-497.
19. Noseworthy J, Colodny AH, Eraklis AJ. Pancreatitis and intravenous fat: an association in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Surg* 1983; 18(3):269-272.
20. Lashner BA, Kirsner JB, Hanauer SB. Acute pancreatitis associated with high-concentration lipid emulsion during total parenteral nutrition therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;90(4):1039-1041.
21. Bucksparn R, Woltering E, Waterhouse G. Pancreatitis induced by intravenous infusion of a fat emulsion in an alcoholic patient. *South Med J* 1984;77(2):251-252.

22. McClave SA, Snider H, Owens N, et al. Clinical nutrition in pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42(10):2035-2044.
23. Vison N, Hecketsweiler P, Butel J, et al. Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects. *Gut* 1978;19(3):194-198.
24. Variyam EP, Fuller RK, Brown FM, et al. Effect of parenteral amino acids on human pancreatic exocrine secretion. *Dig Dis Sci* 1985;30(6):541-546.
25. Lam WF, Masclee AA, de Boer SY, et al. Effect of acute hyperglycemia on basal and cholecystokinin stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Life Sci* 1997;60(24):2183-2190.
26. Ragins H, Levenson SM, Signer R, et al. Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. Studies in dog and man. *Am J Surg* 1973;126(5):606-614.
27. Van Gossum A, Closset P, Noel E, et al. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41(6):1225-1231.
28. Kirby DF, Craig RM. The value of intensive nutritional support in pancreatitis. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 1985;9(3):353-357.
29. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, et al. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87(10):1375-1381.
30. Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987;153(1):117-124.
31. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):432-439.
32. McArdle AH, Echave W, Brown RA, et al. Effect of elemental diet on pancreatic secretion. *Am J Surg* 1974;128(5):690-692.
33. Garnacho Montero J, García de Lorenzo y Mateos A, Ordóñez González EJ. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. *Nutr Hosp* 2005;20(Supl 2):25-27.
34. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group: prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis-a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
35. Besselink M, van Santvoort H, Buskens G, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-659.