

EFFECTOS DE LA NUTRICIÓN ENTERAL TEMPRANA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA LEVE.*EFFECTS OF EARLY ENTERAL NUTRITION IN PATIENTS WITH MILD ACUTE PANCREATITIS.**Rodolfo Raúl Cecenarro^{1,2}, Laura Bonci¹, Andrés Kasparian¹, Luis Gramática¹.*

1 Servicio de Cirugía General N° 1 Hospital Nacional de Clínicas, FCM - UNC.

2 Email de contacto: rodocc_0708@hotmail.com**Resumen:**

Introducción: La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas que abarca un amplio abanico que va desde las formas leves a las críticas. A diferencia de los progresos en el manejo de las PA graves, el de las pancreatitis agudas leves (PAL), no ha presentado cambios significativos en los últimos años. Tampoco existen trabajos que establezcan una relación clara entre la nutrición enteral temprana (NET), en PAL y los niveles de albuminemia y PCR. Material y método: Se realizó un estudio clínico aleatorizado, longitudinal y prospectivo. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos. El experimental (G1) se le indicó desde el ingreso una dieta hiperproteica baja en colecistokineticos, y al grupo control (G2) nada por boca. Resultados: 19 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en un 57,89% en el G2 y el 42,11% en el G1. El G2 presentó un mayor promedio de estadía hospitalaria en relación con el grupo experimental, tales diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$). El G1 presentó valores mayores de PCR, en relación con el G2 de manera significativa ($p \leq 0,05$). Se registró un descenso de los niveles de albumina en ambos grupos ($p \leq 0,05$). Se observó en ambos, que a medida que aumentaron los niveles de PCR, disminuyeron los de albumina de manera significativa ($p < 0,01$). Conclusiones: Los niveles de albuminemia descendieron de manera significativa en ambos grupos, y dicho descenso fue más marcado en el grupo que recibió NET. El descenso de la albuminemia tuvo una correlación directa con los niveles de PCR, los cuales fueron mayores en el grupo experimental.

Palabras clave: pancreatitis; nutrición enteral; litiasis

Abstract:

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory disease of the pancreas that spans a wide range ranging from mild to critical forms. Contrary to the progress in the management of severe AP, the mild acute pancreatitis (MAP), has not presented significant changes in recent years. There are also no studies that establish a clear relationship between early enteral nutrition (EEN), in MAP and levels of albuminemia and CRP. Materials and methods: A randomized, longitudinal and prospective clinical study was conducted. Patients were divided into 2 groups. The experimental group (G1) was indicated from the entrance a diet hyperproteic low in colecistokinetic diet, and to the control group (G2) nothing by mouth. Results: 19 patients were randomly distributed in 57.89% in the G2 and 42.11% in the G1. The G1 presented a higher average hospital stay in relation to the G2, such differences were not significant ($p > 0.05$). The G1 presented higher values of CRP in relation to the G2 significantly ($p \leq 0.05$). There was a decrease in albumin levels in both groups ($p \leq 0.05$). It was observed in both groups that, as CRP levels increased, albumin levels decreased significantly ($p < 0.01$). Conclusions: Albuminemia levels decreased significantly in both groups, and this decrease was more marked in the EEN group. The decrease in albuminemia had a direct correlation with CRP levels, which were higher in the experimental group.

Keywords: pancreatitis; enteral nutrition; lithiasis

Recibido: 2017-10-25 Aceptado: 2018-03-09

DOI: 10.31053/1853.0605.v75.n3.18420



© Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria del páncreas que se presenta asociada a una serie de enfermedades que desde un punto de vista etiopatogénico abarcan un amplio abanico que va desde las formas leves a las críticas⁽¹⁾.

En la mayoría de los países sudamericanos, en Europa central y regiones rurales de Estados Unidos, la principal enfermedad asociada es la litiasis biliar. En países Escandinavos y regiones urbanas de EEUU el alcoholismo crónico predomina sobre la litiasis biliar. La probabilidad de desarrollar una PAL en una persona con colelitiasis es del 5%. Desde que Opie⁽²⁾ en 1901 describiera un caso con PA con un cálculo enclavado en la papila y a pesar de la importante investigación clínica y experimental que se ha realizado sobre este tema, el mecanismo preciso no se pudo establecer. Hace cinco décadas, Acosta y Ledesma⁽³⁾ de Rosario demostraron que la mayoría de los pacientes han eliminado los cálculos por la materia fecal. Es decir, de acuerdo con las imágenes que se han descrito con la ecografía, el cálculo se impacta y posteriormente es eliminado por la materia fecal lo cual fue demostrado con el tamizado de la materia fecal.

Otras causas menos frecuentes de PA incluyen el alcoholismo crónico, medicamentos, picaduras de escorpión, hipercalcemia, circulación extracorpórea, hiperlipidemia, etc. quedando las PA idiopáticas, para nosotros mal denominada así, en las cuales no se puede precisar la enfermedad asociada^(4, 7).

A diferencia de los progresos en el manejo de las PA graves, el de las PAL no ha presentado cambios significativos en los últimos años. Tampoco existen trabajos que establezcan una relación clara entre la NET en PAL y los niveles de albuminemia y PCR. Niveles plasmáticos de albumina por debajo de 3,5 g/dL están asociados a resultados pobres en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas⁽⁸⁾, mientras que valores de PCR por encima de 150 mg/L a las 48 horas de iniciado los síntomas constituyen un indicador de severidad⁽⁹⁾.

El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos de la NET sobre los niveles de PCR, albumina, estadía hospitalaria y morbimortalidad de pacientes con PAL que asistieron a consulta en el Hospital Nacional de Clínicas en los años 2016 y 2017.

Material y Método*Diseño de estudio*

La metodología seleccionada fue experimental, mediante un estudio clínico controlado, aleatorio de tipo longitudinal y prospectivo.

Se compararon las variables seleccionadas en pacientes con PAL litiásica divididos de manera aleatoria en dos grupos, en uno de ellos (grupo experimental, G1), se inició alimentación enteral temprana dentro las primeras 24 hs. de internación utilizando una dieta vía oral, elemental y rica en proteínas diseñada por el equipo de nutrición del hospital utilizando una dosis de 1,2 gramos de proteínas por kilogramo de peso inicial del paciente al ingreso; el otro grupo (control, G2), siguió un plan estándar de "nada por boca" (NXB) hasta después de la colecistectomía en el caso de los pacientes con vesícula in situ o hasta la desaparición del dolor abdominal y reaparición de los ruidos hidroaéreos en aquellos con colecistectomía previa. Todos los pacientes incluidos en el estudio refirieron comenzar con dolor abdominal dentro de las 24 hs previas a la consulta.

Nuestra hipótesis es que el G1 presentaría mayores niveles de albuminemia como indicador del estado nutricional, menores de PCR y APACHE II como indicadores de respuesta inflamatoria; reduciría la morbimortalidad, el índice de infecciones y de estadía hospitalaria, en comparación con los pacientes del G2.

Población

Fueron incluidos en esta investigación pacientes admitidos en el Hospital Nacional de Clínicas (HNC), con diagnóstico de PAL a través de guardia central que aceptaron participar del estudio a través de la firma del consentimiento informado, y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

Pacientes cuyo manejo sea exclusivo del Servicio de Cirugía N° I del HNC.

Pacientes de ambos sexos mayores de 16 años sin límite de edad máxima.

Pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos de PA planteados por las guías del Colegio Americano del páncreas del 2013, siendo los mismos:

- I. Dolor abdominal.
- II. Hiperamilasemia aumentada tres (3) veces por encima del valor de referencia.
- III. Imagen compatible con proceso pancreático agudo.

Alcanzándose el diagnóstico con la suma de los criterios I y II o con el criterio III aislado.

Los pacientes con PAL, son aquellos que presentaban hasta dos (2) criterios pronósticos de Ranson al ingreso⁽¹⁰⁾.

Variables

Criterios pronósticos de APACHE II al ingreso (basal), a las 48 hs y prequirúrgico (para PAL litiásicas), o al alta (para PAL alitiásicas): variable cuantitativa continua. El Score de APACHE II puede ser utilizado al ingreso y diariamente en las primeras 72 hs de internación⁽¹¹⁾.

Albuminemia al ingreso (basal), a las 48 hs y prequirúrgica o al alta: variable cuantitativa continua.

PCR al ingreso (basal), a las 48 hs y prequirúrgica o al alta: variable cuantitativa continua. Un nivel de proteína C reactiva (PCR), por encima de 14 286 nmol/L (150 mg/dL) puede utilizarse como un indicador de severidad y mala evolución clínica, por lo que debe solicitarse al ingreso y diariamente hasta las 72 hs de la admisión⁽¹²⁾.

Tiempo de estadía hospitalaria medida en días de internación: variable continua.

Mortalidad: variable cualitativa nominal.

Aparición de infecciones intrahospitalarias: variable cualitativa nominal.

Complicaciones quirúrgicas: variable cualitativa nominal.

Tiempo de desaparición del dolor medido en días, mediante examen físico: variable cualitativa nominal.

Quien realizó las mediciones de laboratorio desconocía el origen de la muestra, es decir no sabía si se trata de un individuo perteneciente a los casos experimentales o a los controles.

El plan nutricional para los pacientes del grupo "Experimental" incluyeron en el día N° 0 (cero), dieta líquida vía oral, y a partir del día N° 1 dieta sólida. Para más detalles ver anexo: Plan nutricional.

Las técnicas de medición utilizadas en laboratorio fueron las siguientes:

Medición de citológico con contador automatizado mindray BC3000⁽¹³⁾.

Parámetros químicos (Hepatograma, LDH y gases arteriales), con autoanalizador modular Siemens dimensión⁽¹⁴⁾.

GPT se midió por técnica del piridoxal -5- fosfato. GOT por método de la piridoxal -5-fosfato. Gamma Glutamil Transferasa medida por método de L-gamma-glutamil-3-carboxi-4-nitranilida con glicilglicina. Bilirrubinas medidas por técnica TBI. PCR por inmunoensayo turbidimétrico mejorado por partículas (PETIA). Fosfatasa alcalina por técnica de ALPI. Albuminemia medida por método de ALB. Glucemia por método de la hexocinasa – glucosa – 6 – fosfato deshidrogenasa⁽¹⁵⁾.

Para el análisis de los datos se utilizó en primera instancia las estadísticas descriptivas a través de tablas de frecuencias para las variables cualitativas y el cálculo de medidas resumen para las cuantitativas. Por último, se aplicó la estadística inferencial con el Test T para averiguar si existían diferencias significativas de medias de las variables en cuestión según grupo experimental/control y Test T- apareado para registrar si existían diferencias de tales valores entre los momentos de estudio (basal, 48 hs y alta/prequirúrgico). La normalidad de las variables fue analizada mediante el test de Shapiro Wilks. Las variables sin distribución normal fueron analizadas con la prueba de Wilcoxon. Estos análisis se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

La muestra quedó conformada por 19 pacientes distribuidos aleatoriamente en un 57,89% (11 pacientes) en el G2 y el 42,11% (8 pacientes) en el G1. La edad promedio del total de la muestra fue de $57,8 \pm 16,75$ años y la mayoría (73,68%) fue representado por el sexo femenino. El 63,16% de los pacientes presentaron hallazgos de laboratorio compatibles con hipertensión biliar. En el 26,32% de los casos se encontraban colecistectomizados al momento de la internación, de ellos 2 (10,53%), requirieron ERCP como tratamiento. En ninguno de los casos se objetivó la presencia ecográfica de colecistitis aguda. A

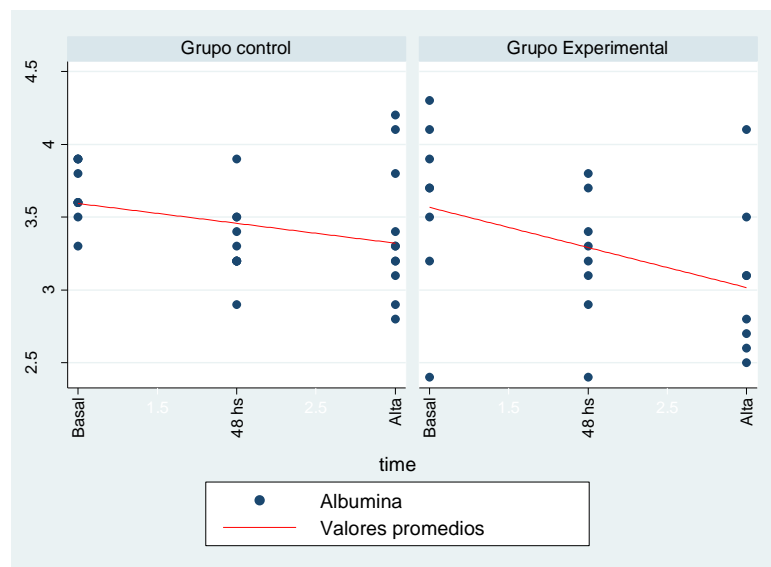


Figura 2. Evolución de los valores medios de albumina durante los momentos de estudio en ambos grupos.

Tiempo de desaparición del dolor abdominal: Se observaron valores promedios menores de tiempo de desaparición de dolor en el G1. Tales diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el total de la muestra se presentó una media de $1,78 \pm 1,4$ días.

Por otro lado, se pudo observar en ambos grupos, que a medida que aumentan los niveles de PCR, disminuyen los niveles de albumina de manera significativa ($p < 0,01$).

Discusión

Históricamente la mayoría de las guías recomendaban dejar en ayuno a los pacientes con PA y, en las PAL la alimentación se incorporaba gradualmente una vez que cesaba el dolor, las náuseas y recuperaba los ruidos hidroaéreos. Diversos estudios han demostrado que el reposo gástrico en PA produciría atrofia de la mucosa intestinal, ocasionando translocación bacteriana y aumentando los índices de complicaciones infecciosas. La reintroducción temprana de una dieta baja en lípidos en pacientes con PAL ha demostrado disminuir la morbilidad y la estadía hospitalaria, aunque el tiempo exacto de inicio sigue siendo controversial^(4, 5, 16). Estudios recientes manifiestan que en las PA, la implementación temprana de la alimentación enteral vía oral, directamente con sólidos puede ser bien tolerada desde el ingreso hospitalario, sin esperar a normalizar los niveles de enzimas pancreáticas. No obstante, el rango de intolerancia para este tipo de dieta alcanza el 12.4%^(17, 22). De acuerdo con Ferreira y cols, la PAL es aquella en la cual el páncreas se encuentra edematizado, la respuesta inflamatoria sistémica es leve y, limitada localmente⁽¹¹⁾.

Los cambios en el manejo de pacientes con pancreatitis aguda grave, tales como la nutrición enteral, el uso racional de los antibióticos y los cuidados intensivos, han contribuido de manera significativa a la reducción del tiempo de hospitalización y mortalidad⁽¹⁾. Se presentó un metaanálisis de 8 estudios aleatorizados en los que se comparaba originalmente nutrición enteral y parenteral y se pidió a sus autores los datos respecto al momento de inicio de la nutrición enteral; así pudieron comparar el curso clínico de los pacientes con nutrición enteral iniciada en las primeras 24 hs ($n = 100$) de aquellos con un inicio posterior ($n = 65$). El análisis de los resultados compuesta por la infección de necrosis pancreática, fallo orgánico y/o mortalidad, ocurrió menos frecuentemente en los pacientes con nutrición enteral iniciada en las primeras 24 hs (el 45 frente al 16%; odds ratio: 0,44; intervalo de confianza del 95%, 0,2–0,96) y también se asoció a menor fallo orgánico^(23, 24).

La alimentación por sonda nasogástrica se considera tan segura y probablemente con similares resultados a la alimentación nasoyeyunal⁽²⁵⁾.

Existen muchos más estudios acerca del papel de la nutrición enteral temprana en pacientes con PA severas, en los cuales, claramente la implementación del NET presenta beneficios respecto a la NPT y al NXB. En un estudio de 32 pacientes, McClave y cols., compararon NET mediante sonda nasoyeyunal

versus NPT en pacientes con PAL, demostrando que la NET es segura y significativamente menos costosa⁽²⁶⁾. Resultados similares fueron hallados por Abou-Assi y cols⁽²⁷⁾.

En relación con la estadía hospitalaria, Li j y cols. estudiaron 74 pacientes divididos en dos grupos, uno de ellos con alimentación temprana y el otro con realimentación estándar. En el primer grupo fue evidente la disminución de la estadía hospitalaria (2.24 ± 0.52 vs 3.27 ± 0.61 days; $P < 0.01$)⁽²⁸⁾. Conceptos compartidos por Lariño-Noia y cols, Eckerwall y cols y Rajkumar y cols^(18, 19, 29).

En nuestro estudio el G2 presentó un mayor promedio de estadía hospitalaria en relación con el G1. Sin embargo, tales diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$), ello podría deberse al escaso tamaño de la muestra.

En el estudio de Lariño-Noeia y cols.⁽¹⁸⁾, se implementó el uso de una dieta hipercalórica baja en lípidos versus una dieta estándar. Si bien esta dieta hipercalórica demostró ser bien tolerada aun implementándola precozmente, no demostraron disminuir la estadía hospitalaria, en comparación con la dieta estándar. En este estudio no se midieron parámetros nutricionales.

Petrov y cols. en un estudio sobre 35 pacientes, concluyeron que la NET disminuye la intensidad y duración del dolor abdominal, el uso de opioides y la intolerancia alimenticia⁽³⁰⁾. Por otro lado, Eckerwall y cols.⁽¹⁹⁾ y Teich y cols.⁽²¹⁾ no encontraron diferencias significativas en relación con la desaparición del dolor abdominal. En nuestro trabajo, aunque se observaron valores promedios menores de tiempo de desaparición de dolor en el G1 en relación con el G2, tales diferencias no fueron estadísticamente significativa. En el total de la muestra se presentó una media de $1,78 \pm 1,4$ días.

En el presente estudio se registró un descenso de los niveles medios de albumina entre el momento basal y a las 48 hs, y entre el momento basal y el alta de manera significativa en ambos grupos. Por otra parte, los valores medios de albumina fueron semejantes en los 3 momentos de estudio entre los grupos ($p > 0,05$). En relación con la respuesta inflamatoria, en el G1 y el G2 se registró un ascenso de los valores promedios de PCR entre el momento basal y a las 48 hs. En el primer grupo, se observó nuevamente un ascenso entre el momento basal y el pre-quirúrgico; por su parte, el G2 mostró que las medias fueron semejantes entre dichos momentos. Cabe destacar que tales diferencias nombradas anteriormente, no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Por otra parte, los pacientes que recibieron NET presentaron valores medios mayores de PCR a las 48 hs, al momento pre-quirúrgico y en promedio durante los 3 momentos de estudio, en relación con los que no recibieron tal alimentación de manera significativa ($p \leq 0,05$). Además, observamos que a medida que aumentaban los valores de PCR, disminuían los de albuminemia. De este modo, podemos inferir que la NET aumentaría la respuesta inflamatoria medida mediante PCR, y esta a su vez disminuiría los niveles de albuminemia, siendo más marcada esta relación en el G1. Cabe aclarar la ausencia de correlación entre el aumento de la PCR y la respuesta clínica del paciente. Algunos autores^(31, 33) han establecido previamente que los niveles de albuminemia disminuyen ante el aumento de la respuesta inflamatoria. Los mecanismos que pueden explicar este fenómeno se fundamentan en la disminución de la síntesis hepática, el aumento del catabolismo y el incremento de la permeabilidad vascular.

Debido a su vida media más corta, si bien la respuesta inflamatoria y las enfermedades hepáticas también pueden influir en sus niveles, la prealbumina es más sensible comparada con la albumina para detectar cambios agudos en el estado nutricional⁽³⁴⁾. Una de las limitaciones de nuestro trabajo fue no contar con los medios de laboratorio para medir prealbumina. Es importante destacar que en el contexto de una PA, enfermedad donde se activa una respuesta inflamatoria sistémica, tomar como parámetros el recuento de linfocitos o glóbulos blancos sería poco fidedigno, de la misma manera la variable peso del paciente podría verse alterada por abundante aporte líquidos vía parenteral que reciben estos pacientes.

Kaplan y cols. establecieron que la relación PCR/albumina en pacientes con PA puede ser utilizada como un indicador pronóstico, con una sensibilidad del 92.1% y una especificidad del 58%, por cada punto que aumenta dicha relación, el riesgo de mortalidad se incrementa 1.52 veces⁽³⁵⁾.

En relación con la morbimortalidad, en nuestro trabajo no se presentaron complicaciones relacionadas con la cirugía ni defunciones en ninguno de los 2 grupos. En un metaanálisis de Márta y cols se analizaron estudios clínicos randomizados acerca de NET en PAL y moderadas, dicho estudio concluyó que si bien no existen diferencias en la morbimortalidad entre pacientes que reciben NET y los que reciben tratamiento estándar de NXB, algunos parámetros secundarios como la estadía hospitalaria serían ventajas en los grupos con NET. Por los resultados obtenidos y la bibliografía consultada, podemos

sostener que la NET es segura y puede formar parte del tratamiento de las PAL⁽³⁶⁾. También según el presente trabajo debemos rechazar nuestra hipótesis, ya que la NET aumentó la respuesta inflamatoria medida por PCR y disminuyó los valores de albuminemia en el G1. De todas formas, dicha respuesta inflamatoria no tuvo implicancias clínicas, por lo que podemos concluir que la NET podría ser implementada en pacientes con PAL. Nuestro estudio aporta datos relacionados con los niveles de albuminemia y PCR que no habían sido publicados hasta la fecha.

Creemos importante continuar este trabajo para obtener un mayor número de pacientes que permitan resultados quizás con mayor valor estadístico y tratar de medir parámetros nutricionales más fidedignos como son la prealbumina e interleuquinas.

Conclusiones

La NET podría ser implementada de manera segura en pacientes con PAL aunque creemos necesario un mayor número de pacientes estudiados en forma prospectiva y comparativa para confirmar su indicación. Los valores medios de PCR aumentaron de manera significativa en el grupo que recibió NET, por otro lado, la respuesta inflamatoria medida por APACHE II no presentó diferencias significativas en ningún grupo.

Los niveles de albuminemia descendieron de manera significativa en ambos grupos, y dicho descenso fue más marcado en el grupo que recibió NET. Cabe destacar que el descenso de la albuminemia tuvo una correlación directa con los niveles de PCR, los cuales fueron mayores en el grupo experimental.

No hubo relación entre el aumento de los niveles de PCR y la respuesta clínica de los pacientes, ya que la desaparición del dolor en ambos grupos no presentó diferencias significativas.

Bibliografía

- Munhoz-Filho CH, Batigália F, Funes HLX. *Clinical and therapeutic correlations in patients with slight acute pancreatitis*. *Arq Bras Cir Dig* 2015; 28(1): 24-27.
- Opie EL. *The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 182-188
- Acosta JL y Ledesma CL. *Gallstone migration as a cause for acute pancreatitis*. *N Engl J Med* 1974; 290: 484-487.
- Alejandro Oria. *Pancreatitis Aguda*. *Cirugía de Michans, El Ateneo, Buenos Aires*. 2010. 651-653.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J y Swaroop Vege S. *American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis*. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
- Tandon M, Topazian M. *Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705-709.
- Al-Haddad M, Wallace MB. *Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done?* *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1007-1010.
- Kim S, McClave SA, Martindale RG et al. *Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship?* *Am Surg* 2017; 83(11): 1220-1227.
- Rau B, Schilling MK, Beger HG. *Laboratory makers of severe acute pancreatitis*. *Dig Dis* 2004; 22:247-257.
- Ranson JH. *Acute pancreatitis: pathogenesis, outcome and treatment*. *Clin Gastroenterol* 1984; 13(3): 843-863.
- Ferreira AF, Bartelega JA, Urbano HCA et al. *Acute Pancreatitis Gravity Predictive Factors: which and when use them?* *Arq Bras Cir Dig* 2015; 28(3): 207-211.
- Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M et al. *Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis*. *Can J Surg* 2016; 59(2): 128-140.
- <http://www.mindray.com/es/products/29.html>
- Pancreatitis: A randomized open-label trial*. *Nutrition* 2016; 36: 151-155. 15. <http://www.healthcare.siemens.com.mx/integratedchemistry/systems/dimension-rxl-max-integ-lab-sys>
- Diaz Portillo J, Fernández del Barrio MT, Parede Salido F. *Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica*. Diaz de Santoz, Madrid, España, 1997.
- Vogel JD, Yeo C. *Pancreatitis Aguda*. *Shackelford Cirugía del aparato digestivo; 5ta edición; Buenos Aires, Panamericana*. 2005; 11-31.
- García-Alonso FJ, Garrido Gómez E, Botella-Carretero JI et al. *Revisión: Nutrición en pancreatitis aguda*. *Nutr Hosp* 2012; 27(2): 333-340.
- Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J et al. *Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial*. *Pancreatol* 2014; 14(3):167-73.
- Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergen zaun Zaun PE et al. *Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery: A randomized clinical study*. *Clin Nutr* 2007; 26: 758-763.

20. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: Results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 517-22.
21. Teich N, Aghdassi A, Fischer J et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: Results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas* 2010; 39: 1088-1092.
22. Ren T, Shi Z, Tang J, et al. Risk factors of refeeding intolerance in mild acute interstitial pancreatitis: A retrospective study of 323 patients. *Pancreatol* 2015; 15(2): 111-114.
23. Bakkerij OJ, Van Brunschot S, Farre A et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: individual patient data meta-analysis of 8 prospective cohorts. *Gastroenterology* 2013; 144(1): 274-?.
24. De Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36 (2): 98-102.
25. Attila O, Laszlo R (Jr). Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16123-16131.
26. McClave SA, Greene LM, Snider HL. Comparison of the Safety of Early Enteral vs Parenteral Nutrition in Mild Acute Pancreatitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1997; 21(1): 14-20.
27. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2255-2262.
28. Li J, Xue GJ, Liu YL et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42(1): 88-91.
29. Rajkumar N, Karthikeyan VS, Ali SM et al. Clear liquid diet vs soft diet as the initial meal in patients with mild acute pancreatitis: a randomized interventional trial. *Nutr Clin Pract* 2013; 28(3): 365-370.
30. Petrov MS1, McIlroy K, Grayson L et al. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2013; 32(5): 697-703.
31. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; 79: 1635-1641.
32. Davies JW, Ricketts CR, Bull JP: Studies of plasma protein metabolism: I. Albumin in burned and injured patients. *Clin Sci* 1962; 23: 411-423.
33. Fleck A, Raines G, Hawker F Et al. Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781-784.
34. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 211-216.
35. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Pancreat Dis Int.* 2017 15;16(4):424-430.
36. Márta K, Farkas N, Szabó I et al. Meta-Analysis of Early Nutrition: The Benefits of Enteral Feeding Compared to a Nil Per Os Diet Not Only in Severe, but Also in Mild and Moderate Acute Pancreatitis. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17(10): 1691-93.