

# Prevalencia de diabetes mellitus secundaria a necrosectomía pancreática

## *Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic necrosectomy*

*Heriberto Rodea-Rosas, David Valadez-Caballero, Carlos Gutiérrez-Banda, Austreberto Sánchez-González, Francisco Galindo-González, César Athié-Gutiérrez*

### Resumen

**Objetivo:** Reportar la prevalencia de diabetes mellitus secundaria a necrosectomía por complicaciones sépticas de la pancreatitis aguda severa.

**Sede:** Hospital General de México, OD

**Diseño:** Estudio clínico comparativo, observacional, longitudinal, transversal y retrospectivo.

**Análisis estadístico:** Medidas de tendencia central, prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y prueba *t* de Student.

**Material y métodos:** Se analizaron todos los pacientes consecutivos con diagnóstico de diabetes mellitus secundaria (DMS) a necrosectomía por complicación séptica de pancreatitis aguda severa (PAS) atendido entre el 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009, mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres, vivos al momento del seguimiento, con seguimiento hasta 12 meses. Las variables evaluadas fueron: edad, género, etiología, grado de necrosis, número de desbridamientos pancreáticos, días de internamiento, días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, Calificaciones de Ranson, APACHE II y Balthazar preoperatorias, glicemia en ayuno subsecuentes a los 1, 6 y 12 meses posteriores a la última cirugía para detección de paciente con DMS.

**Resultados:** De un total de 137 pacientes con complicaciones sépticas de PAS y necrosectomía, 67 se excluyeron, 33 por fallecimiento (24%), 26 por seguimiento incompleto (18.9%) y 8 por DM previa al evento de pancreatitis aguda (5.8%); quedaron 70 pacientes, de los cuales 46 (65.7%) desarrollaron DMS; la etiología fue alcohólica en 36 (51.4%), biliar en 31 (44.3%) y por otras causas en 3 (4.3%). En la evaluación por tomografía se detectó en 10 casos

### Abstract

**Objective:** To report on the prevalence of diabetes mellitus secondary to necrosectomy due to septic complication of severe acute pancreatitis.

**Setting:** General Hospital of Mexico.

**Design:** Clinical comparative, observational, longitudinal, transversal, retrospective study.

**Statistical analysis:** Central tendency measures, Chi square ( $\chi^2$ ) and Student's *t* tests.

**Material and methods:** We evaluated all consecutive patients with a diagnosis of diabetes mellitus secondary (DMS) to a necrosectomy due to septic complication of severe acute pancreatitis (SAP) cared for between January 1st 1999 and December 31st 2009, older than 18 years, of either sex, alive at the time of follow-up, and a follow-up of 12 months. Assessed variables were: age, gender, etiology, degree of necrosis, number of pancreatic debridements, in-hospital stay days, days of Intensive Care Unit stay, scores of preoperative Ranson, APACHE II, and Balthazar, fasting glycemia at 1, 6, and 12 months after the last surgery to detect patients with DMS.

**Results:** From a total of 137 patients with septic complications of SAP and necrosectomy, 67 were excluded: 33 (24%) due to death, 26 (18.9%) because of incomplete follow up, and 8 (5.8%) because of DM before the acute pancreatitis event, this left 70 patients of which 46 (65.7%) developed DMS; etiology was alcoholic in 36 (51.4%), biliary in 31 (44.3%), and other causes in 3 (4.3%). Tomography evaluation revealed 10 (14.3%) cases with Balthazar C, 20 (28.6%) with D, and 40 (57.1%) with E. Pancreatic debridements performed were: 1 in 18 patients (25.8%), 2

www.medigraphic.org.mx

Servicio de Cirugía General, Hospital General de México OD

Recibido para publicación: 20 enero 2011

Aceptado para publicación: 27 febrero 2011

Correspondencia: Dr. Heriberto Rodea-Rosas

Carrillo Puerto Núm. 318, Azalea 301

Col. General Anaya, 03340, México DF

E-mail: herrodea@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

con Balthazar C (14.3%), 20 con D (28.6%) y 40 con E (57.1%). Desbridamientos pancreáticos realizados: 1 en 18 pacientes (25.8%), 2 en 12 (17.1%), 3 en 12 (17.1%), 4 en 13 (18.6%) y 5 o más en 15 casos (21.4%). El promedio de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 21.6 (rango 10-48) y 14.2 días (rango 5-28), respectivamente. La calificación Ranson promedio fue de 2.8 (rango de 2-6) y APACHE II preoperatoria promedio fue de 12 puntos (rango 8-28). La DMS se detectó en la mayoría de los pacientes poco tiempo después de su egreso; en el 82.6% a las 4 semanas, en el 17.4% a los 6 meses y ningún otro a los 12 meses posteriores a la última necrosectomía. El resultado de TC demostró mayor frecuencia de DM en aquellos pacientes clasificados con E ( $P < 0.0001$ ), así como la realización de más de 4 desbridaciones con una  $P < 0.001$ .

**Conclusiones:** La prevalencia de diabetes mellitus secundaria en pacientes con necrosis pancreática infectada, postoperados de necrosectomía pancreática fue del 65.7%, se relaciona con clasificación por TAC de Balthazar E y con 4 o más desbridaciones.

**Palabras clave:** Pancreatitis, necrosectomía, diabetes mellitus, complicaciones.

**Cir Gen 2011;33:91-96**

## Introducción

La inflamación de la glándula pancreática es una enfermedad que varía desde un episodio edematoso, manifestado por un comportamiento clínico leve, a un evento necrohemorrágico, relacionado a un alto índice de morbilidad y mortalidad, a pesar de un buen tratamiento médico y/o quirúrgico. De manera característica y por causas aún no muy claras ocurre activación de enzimas pancreáticas intracinares y/o intraductales que desencadenan la autodigestión pancreática y peripancreática con activación de un proceso proinflamatorio y antiinflamatorio local y/o sistémico variable, capaz de originar graves complicaciones e incluso la muerte.<sup>1-4</sup> La mayoría de los casos de inflamación pancreática aguda generan únicamente edema intersticial (80-90%) autolimitado, en cambio en la pancreatitis aguda severa (PAS), el daño es de mayor magnitud con consecuencias graves pancreáticas y peripancreáticas que generan disfunción multiorgánica y complicaciones locales, regionales y/o sistémicas asociadas.<sup>2,4,5</sup> De una amplia variedad de etiologías continúan destacando la biliar y alcohólica en el 80-85% de los casos.<sup>4,6</sup>

Por dichas características el proceso diagnóstico debe incluir la detección etiológica y la gravedad para dirigir estrategias diagnósticas y de tratamiento médico y/o quirúrgico necesarios y oportunos. La mortalidad general asociada es del 5 al 10%, que se duplica en casos severos y que se puede incluso triplicar cuando se agrega un proceso infeccioso a cualquier complicación local.<sup>7-10</sup> La característica bimodal de mortalidad en la PAS está

in 12 (17.1%), 3 in 12 (17.1%), 4 in 13 (18.6%), and 5 or more in 15 cases (21.4%). Average in-hospital stay and in the Intensive Care Unit was 21.6 (range 10-48) days and 14.2 (range 5-28) days, respectively. The average Ranson score was of 2.8 (range 2-6) and average preoperative APACHE II was of 12 (range 8-28). DMS was detected in most patients shortly after their hospital discharge; in 82.6% at 4 weeks, in 17.4% at 6 months, and none at 12 months after the last necrosectomy. CAT evidenced a higher frequency of DM in those patients classified with E ( $P < 0.0001$ ), as well as with more than 4 debridements, with a  $P < 0.001$ .

**Conclusions:** Prevalence of DMS in patients with infected pancreatic necrosis, post-necrosectomy was of 65.7%, and it is related with a Balthazar E score by means of CAT, and with 4 or more debridements.

**Key words:** Pancreatitis, necrosectomy, diabetes mellitus, complications.

**Cir Gen 2011;33:91-96**

relacionada con la activación y el equilibrio entre mediadores pro y antiinflamatorios, así como condiciones de salud previas del paciente; en etapa temprana (primera o segunda semana) es debido a falla multiorgánica y, en la etapa tardía, a partir de la segunda o tercera semanas por la presencia de infección agregada como necrosis infectada o absceso pancreático.<sup>11-13</sup>

Debido a que la mortalidad por necrosis pancreática infectada sin cirugía es cercana al 100% y la cirugía logra reducirla al 24-39%, es fundamental considerar el tratamiento quirúrgico en forma oportuna mediante necrosectomía en casos de necrosis infectada y en casos seleccionados de absceso pancreático con drenaje percutáneo fallido.<sup>12-15</sup> La necrosectomía para el control de la fuente de infección pancreática se puede realizar mediante diferentes abordajes, dependiendo las características de cada caso en particular,<sup>16,17</sup> los más utilizados son la transabdominal subcostal bilateral o incisión tipo Chevron, por lumbotomía mediante incisión de Sims, en "S" itálica o alguna variante de abordaje retroperitoneal o mediante técnicas laparoscópicas;<sup>18</sup> sin embargo, con cualquiera de ellas se requieren, con mucha frecuencia, múltiples cirugías para el control de la sepsis pancreática y peripancreática. La morbilidad y mortalidad relacionada a la necrosectomía aunque ha disminuido con el paso del tiempo, sigue siendo elevada, con una estancia hospitalaria y en terapia intensiva prolongadas, requiere del uso considerable de recursos hospitalarios<sup>16-26</sup> y frecuentemente el paciente que logra sobrevivir queda con secuelas. Las complicaciones

postoperatorias y posteriores al egreso incluyen una función pancreática exocrina o endocrina limitada que puede impactar la calidad de vida del paciente, por eso es importante reconocer la importancia del análisis subsecuente de dicha función pancreática residual después de la necrosectomía,<sup>15,27-30</sup> en especial si se considera que el paciente convaleciente ganará peso en los meses siguientes al egreso.

El objetivo de este estudio es presentar una serie de casos sometidos a necrosectomía por sepsis pancreática, determinar la prevalencia de diabetes mellitus secundaria y analizar los factores asociados.

### Material y métodos

Se realizó un estudio clínico comparativo, observacional, longitudinal, transversal y retrospectivo, que cubría el periodo del 1° de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009 (11 años) en pacientes consecutivos con pancreatitis aguda severa, sepsis pancreática y tratados mediante necrosectomía que desarrollaron diabetes mellitus secundaria en el Servicio de Cirugía General del Hospital General de México, OD. Se realizó una evaluación en los meses 1, 6 y 12 posteriores a la última necrosectomía por sepsis pancreática. El diagnóstico de diabetes mellitus se estableció con base a los criterios de la American Diabetes Association (ADA) que establece dicho diagnóstico cuando se encuentra una glicemia central en ayunas > 126 mg/dl.

Se analizaron los expedientes y a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus secundaria a necrosectomía por complicación séptica de pancreatitis aguda durante dicho periodo de 11 años. Se incluyeron a mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres, vivos al momento del seguimiento, operados de necrosectomía, con seguimiento hasta 12 meses y con consentimiento informado del estudio y se excluyeron pacientes menores a los 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus previo evento de PAS, que no requirieron necrosectomía, que fallecieron o en quienes no fue posible un seguimiento adecuado.

Se utilizó la clasificación de Atlanta para distinguir las complicaciones sépticas que necesitaran tratamiento quirúrgico. Se consideró como sepsis pancreática a la necrosis infectada y al absceso pancreático y/o peripancreático; a la primera como la presencia de un área difusa o demarcada de tejido pancreático desvitalizado, asociado generalmente a necrosis peripancreática y con infección agregada y al absceso pancreático como la presencia de colección pancreática o adyacente al páncreas debido a un evento de PAS. Se consideró PAS cuando se obtuvo una calificación de Ranson  $\geq 3$  o de APACHE II  $\geq 8$ . El diagnóstico de necrosis pancreática se determinó mediante los resultados de tomografía computada del abdomen utilizando la clasificación de Balthazar. El diagnóstico y tratamiento de la necrosis pancreática infectada se realizó con base a las Guías Clínicas para el manejo de la pancreatitis aguda en el Reino Unido; tratamiento que incluyó antibioticoterapia, apoyo nutricional y de soporte sistémico.

Las variables analizadas fueron: edad, género, etiología, grado de necrosis, número de desbridamientos

pancreáticos, días de internamiento hospitalario y en la Unidad de Cuidados Intensivos, puntaje de Ranson y APACHE II preoperatorio, glicemia en ayuno a los 1, 6 y 12 meses posteriores a la última cirugía y, con esta última, la presencia o ausencia de diabetes mellitus secundaria (DMS).

El análisis estadístico se realizó por medio de porcentajes como medida de resumen para variables cualitativas, así como prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y prueba *t* de Student.

### Resultados

De un grupo total de 137 pacientes con sepsis pancreática y/o peripancreática que requirieron tratamiento quirúrgico mediante necrosectomía, con 70 pacientes se conformó un grupo de estudio, 67 se eliminaron; 33 por fallecimiento (24%), 26 por seguimiento incompleto (18.9%) y 8 por DM previa al evento de PA (5.8%).

De estos 70 pacientes, 46 (65.7%) desarrollaron DMS durante su seguimiento y 24 (34.3%) no, la edad promedio fue de 34.8 años (rango 18-63), 46 fueron hombres (65.7%) y 24 mujeres (34.3%). La etiología fue alcohólica en 36 pacientes (51.4%), biliar en 31 (44.3%) y por otras causas en 3 (4.3%); destacando dentro de la etiología alcohólica la adicción conjunta a cocaína y alcohol en 9 casos (19.6%) (**Cuadro I**).

La calificación Ranson promedio fue de 2.8 (rango de 2-6) y APACHE II preoperatoria promedio de 12 puntos (rango 8-28).

En la evaluación tomográfica: 10 pacientes con Balthazar C (14.3%), 20 con Balthazar D (28.6%) y 40 pacientes con Balthazar E (57.1%) (**Cuadro I**).

El número de necrosectomías pancreáticas fue: una en 18 (25.8%), 2 en 12 (17.1%), 3 en 12 (17.1%), 4 en 13 (18.6%) y más de 5 en 15 (21.4%) pacientes (**Cuadro I**).

El promedio de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 21.6 (rango 10-48) y de 14.2 (rango 5-28) días, respectivamente (**Cuadro I**).

El diagnóstico de DMS se realizó a las 4 semanas en 38 pacientes, lo que corresponde al 82.6 y 100% a los 6 meses. La glucosa promedio al momento del diagnóstico fue de 167 mg/dl. El control de la glicemia se estableció con tratamiento a base de insulina en todos los casos.

Al realizar las comparaciones de las variables evaluadas y el desarrollar o no DM secundaria a PAS, el género no tuvo diferencia estadísticamente significativa  $\chi^2 = 0.17$  ( $P > 0.05$ ). La etiología alcohólica tampoco tuvo diferencia una  $\chi^2 = 1.39$  ( $P > 0.05$ ), ni la etiología biliar  $\chi^2 = 1.45$  ( $P > 0.05$ ). El resultado de TC sí demostró mayor frecuencia de DM en aquellos pacientes clasificados con E con una  $\chi^2 = 26.05$  ( $P < 0.0001$ ), así como con el número de desbridaciones, teniendo mayor frecuencia de DM, si se realizan más de 4 ó 5 desbridaciones con una  $\chi^2 = 17.2$  ( $P < 0.001$ ), mediante la *t* de Student no se encontró diferencia entre la edad, los días de estancia hospitalaria, ni en los días de estancia en UCI y el desarrollar o no DM secundaria ( $P > 0.05$ ).

Cuadro I. Resultados de variables evaluadas.

|                      | DM   | n = 46  | Sin DM | n = 24  | Total | N = 70  |
|----------------------|------|---------|--------|---------|-------|---------|
| Hombres              | 31   | 67%     | 15     | 62.5%   | 46    | 65.7%   |
| Mujeres              | 15   | 33%     | 9      | 37.5%   | 24    | 34.3%   |
| Edad                 | 35.5 | (18-63) | 34.1   | (19-61) | 34.8  | (18-63) |
| Etiología            |      |         |        |         |       |         |
| Alcohólica           | 26   | 57%     | 10     | 41.6%   | 36    | 51.4%   |
| Biliar               | 18   | 39%     | 13     | 54.2%   | 31    | 44.3%   |
| Otra                 | 2    | 4%      | 1      | 4.2     | 3     | 4.3%    |
| TAC                  |      |         |        |         |       |         |
| C                    | 0    | 0%      | 10     | 41.6%   | 10    | 14.3%   |
| D                    | 12   | 26%     | 8      | 33.4%   | 20    | 28.6%   |
| E                    | 34   | 74%     | 6      | 25%     | 40    | 57.1%   |
| Desbridaciones (No.) |      |         |        |         |       |         |
| 1                    | 8    | 17%     | 10     | 41.7%   | 18    | 25.8%   |
| 2                    | 5    | 10.8%   | 7      | 29.1%   | 12    | 17.1%   |
| 3                    | 8    | 17%     | 4      | 16.7%   | 12    | 17.1%   |
| 4                    | 10   | 21.7%   | 3      | 12.5%   | 13    | 18.6%   |
| 5 o más              | 15   | 32%     | 0      | 0%      | 15    | 21.4%   |
| Días de estancia     | 22   | 10-48   | 21.3   | 11-43   | 21.6  | 11-48   |
| días de UCI          | 16.2 | 5-28    | 12.3   | 4-25    | 14.2  | 5-28    |

## Discusión

La pancreatitis aguda es una patología frecuente para el cirujano general, el médico de urgencias y el intensivista, Brown et al. encontraron que la pancreatitis aguda tiene una incidencia de 17 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>6</sup> La mayoría de estos pacientes cursan con una evolución favorable y autolimitada; sin embargo, los eventos severos son un reto terapéutico que requiere de un manejo multidisciplinario que incluye el apoyo sistémico en la Unidad de Cuidados Intensivos, nutricional y la participación del Servicio de Radiología diagnóstica e intervencionista.<sup>4,9,13,16,20-26</sup> Esta enfermedad ha cambiado mucho en las últimas dos décadas con progresos importantes en el conocimiento de su fisiopatología, especialmente en el comportamiento proinflamatorio y antiinflamatorio,<sup>3</sup> en especial en el tratamiento quirúrgico. La cirugía es necesaria sólo para tratar complicaciones sépticas no resueltas por otros medios o cuando existe un deterioro clínico en casos no infectados para reducir la mortalidad asociada.<sup>2,8,11,14,16,18-25</sup> Cuando los pacientes sobreviven a los eventos severos, complicados y con necrosectomía su convalecencia está también relacionada a la presencia de complicaciones tardías y una de éstas es la función pancreática alterada.<sup>15,27-30</sup>

Esta enfermedad debe ser considerada como mortal hasta lograr un diagnóstico de severidad con mayor precisión, con cuatro elementos fundamentales: 1) un diagnóstico confiable mediante datos clínicos sugestivos, elevación de enzimas pancreáticas a más de tres veces

su valor normal y hallazgos radiológicos mediante UGG y TAC que apoyen el diagnóstico de PA; 2) detección de severidad para detectar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o falla multiorgánica, mediante escalas de Ranson, APACHE II, Balthazar o la determinación de marcadores de severidad elevados, proteína C-reactiva, procalcitonina u otro marcador de respuesta de fase aguda; 3) clasificación del tipo de PA mediante los criterios de Atlanta aún vigentes, aun cuando exista una tendencia mundial razonable para reclasificarlos; 4) detección oportuna de cirugía o drenaje percutáneo para casos de infección agregada.

De acuerdo a varios autores, la cirugía pancreática temprana en la necrosis pancreática infectada se asocia a una mortalidad hasta del 65%,<sup>25,30-32</sup> por lo que se recomienda una cirugía retrasada de 2 a 3 semanas del evento de PAS para lograr una menor mortalidad.<sup>32-34</sup> El estándar de oro para el tratamiento quirúrgico de la PAS con necrosis infectada o absceso no resuelto por drenaje percutáneo es el desbridamiento quirúrgico mediante cirugía abierta y cuando sea posible necrosectomía,<sup>33</sup> por abordaje subcostal bilateral tipo Chevron, retroperitoneal por lumbotomía o por laparoscopia asistida para cada caso en particular. En relación al absceso pancreático, el tratamiento mediante drenaje por punción guiada resuelve casi la totalidad de los casos, sin embargo en aquéllos con drenaje fallido será necesario el drenaje quirúrgico, algunas veces agregando necrosectomía. Las indicaciones quirúrgicas no pancreáticas en el curso de una PAS también son fundamentales de detectar e

incluyen otro tipo de catástrofe intraabdominal sospechada o confirmada como el infarto o perforación intestinal, hemorragia exsanguinante o síndrome compartimental abdominal.<sup>33</sup>

En este estudio se encontró que la clasificación de Balthazar E y realizar más de 4 ó 5 necrosectomías (desbridaciones) son factores que se asocian con el desarrollo de DMS corroborando que la severidad de la necrosis y, sobre todo, la infección subsecuente determinan de forma importante la evolución a largo plazo y presencia de la DM II, ya que una o varias necrosectomías pancreáticas repercuten en la cantidad residual del páncreas y consecuentemente en la función pancreática endocrina y exocrina,<sup>27-29</sup> especialmente cuando el paciente recupera su peso habitual o incluso lo supera.

La prevalencia de DMS en pacientes con necrosis pancreática infectada, postoperados de necrosectomía pancreática fue del 65.7%, por lo que se debe considerar que la disfunción endocrina en pacientes postoperados de necrosectomía pancreática es más común en México de lo que se reporta a nivel mundial, por lo que recomendamos el seguimiento y tamizaje de estos pacientes en el desarrollo de DM a largo plazo, con un tamizaje a partir de las 4 semanas, posteriormente a los 6 y 12 meses, con lo que se logrará diagnosticar el 100% de las DMS.

Por lo tanto, podemos concluir que la prevalencia de DMS en pacientes con necrosis pancreática infectada, postoperados de necrosectomía pancreática fue del 65.7% y se relaciona con clasificación por TAC de Balthazar E y realizar 4 o más desbridaciones.

## Referencias

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11-13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-590.
- Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(Suppl 3): iii1-iii9.
- Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, Figueroa-Figueroa S, Duarte-Rojo A, Guzman-Valdivia-Gomez G, Rodea Rosas H, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Critical Care* 2009; 13: R69.
- Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 93-101.
- Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960.
- Brown A, Young B, Morton J, Behrns K, Shaheen N. Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the U.S. from 1997 to 2003. *JOP* 2008; 9(4): 408-414.
- Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(12): 1427-1430.
- Wilson PG, Manji M, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis as a model of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Supl A): 51-63.
- Hartwig W, Werner J, Uhl W, Büchler M. Management of infection in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 423-428.
- Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998; 42: 886-891.
- Karsenti D, Bourlier P, Dorval E, Scotto B, Giraudeau B, Lanotte R, et al. Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital. *Presse Med* 2002; 31(16): 727-734.
- Leppaniemi A, Kemppainen E. Recent advances in the surgical management of necrotizing pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 349-52.
- Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232(5): 619-626.
- Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999; 86(8): 1020-1024.
- Connor S, Alexakis N, Raraty MGT, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005; 137: 499-505.
- Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(1): 61-67.
- Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426-436.
- Charnley RM, Lochan R, Gray H, O'Sullivan CB, Scott J, Opong KE. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006; 38(9): 925-528.
- Baker S. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Crit Care Resusc* 2004; 6(1): 17-27.
- Bradley EL, Howard TJ, Sonnenberg E, Fotoohi M. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(4): 634-639.
- Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 228(5): 676-684.
- Paye F, Frileux P, Lehman P, Olivier JM, Vaillant JC, Parc R. Reoperation for severe pancreatitis: A 10-year experience in a tertiary care center. *Arch Surg* 1999; 134(3): 316-320.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch, et al. International Association of Pancreatology. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2(6): 565-573.
- Haney JC, Pappas TN. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management. *Surg Clin N Am* 2007; 87(6): 1431-1446.
- Pfützer RH, Whitcomb DC. Acute Pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16(5): 410-413.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223(3): 603-613.
- Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas* 2004; 28(1): 65-68.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-3167.

29. Bavare C, Prabhu R, Supe A. Early morphological and functional changes in pancreas following necrosectomy for acute severe necrotizing pancreatitis. *Indian J Gastroenerology* 2004; 23: 203-205.
30. Tsiotos GC, Luque-de-León E, Sarr G. Long Term outcome for necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg* 1998; 85: 1650-1653.
31. Young SP, Thompson JP. Severe acute pancreatitis. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8: 125-8.
32. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57(12): 1698-1703.
33. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32(12): 2524-2536.
34. Bradley EL 3rd, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg* 2010; 251(1): 6-17.
35. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M; British Society of Gastroenterology. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 2008; 57(7): 1004-1021.