

Manejo de la pancreatitis grave

Manuel Ruiz Álvarez*

RESUMEN

La pancreatitis es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes. Su forma aguda tiene un rango de gravedad variable, que va desde la pancreatitis con alivio espontáneo que requiere vigilancia hospitalaria, hasta la forma con progresión fulminante que se convierte en síndrome de disfunción orgánica múltiple, con o sin sepsis. Es necesario realizar un diagnóstico preciso en las primeras 48 horas para identificar a los pacientes en alto riesgo de sufrir pancreatitis aguda grave, con el fin de evitar complicaciones y reducir los índices de mortalidad.

Palabras clave: pancreatitis aguda grave, complicaciones.

ABSTRACT

Pancreatitis is one the most frequent gastrointestinal diseases. Acute pancreatitis represents a great spectrum of diseases that may course with a variable severity range: since a self-limited relief, requiring hospitalization to be monitored, to a fulminating progression resulting in multiple organic dysfunction syndrome with or without sepsis. It is necessary to perform a correct diagnosis of acute pancreatitis during the first 48 hours after admission, in order to identify patients with high risk of severe acute pancreatitis and, thus, avoid complications and diminish mortality related to this disease.

Key words: severe acute pancreatitis, complications.

La pancreatitis es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes. La incidencia de su forma aguda es de 10 a 46 casos por cada 100,000 personas-año. De todas las hospitalizaciones que ocurren en un año, 2% se deben a este padecimiento. Su origen, tanto en México como en el resto del mundo, es principalmente biliar y alcohólico (80% de los casos).

La pancreatitis aguda tiene un rango de gravedad variable, va desde una enfermedad de alivio espontáneo que requiere vigilancia hospitalaria, hasta la progresión fulminante que puede convertirse en síndrome de disfunción orgánica múltiple, con o sin sepsis. Sólo una minoría de los pacientes con pancreatitis aguda requiere manejo en la unidad de terapia intensiva. La mortalidad que causa este padecimiento en general es del 10 al 15%, pero cuando es grave (15 a 25% de todos los casos) esta cifra oscila entre

30 y 50%, con un promedio de días de estancia en el hospital mayor a un mes. Es preciso diagnosticar la pancreatitis aguda en las primeras 48 horas del ingreso del paciente al hospital, para identificar a los sujetos en alto riesgo de sufrir pancreatitis aguda grave e implantar un tratamiento oportuno con el fin de evitar las complicaciones y la mortalidad concomitante.¹⁻⁵

VALORACIÓN INICIAL

Los criterios de Atlanta para la gravedad de la pancreatitis aguda se aceptan en todo el mundo. Deben tomarse en cuenta los dos criterios principales: hay diferencias entre pancreatitis aguda grave definida por la existencia de una complicación y la predicción de una pancreatitis aguda grave determinada por los múltiples sistemas de puntuación existentes. Además, la definición de pseudoquist, que es una colección de líquido que persiste por más de cuatro semanas y que surge al inicio de la pancreatitis aguda.

En un estudio prospectivo y observacional se encontró que la mortalidad se incrementó más del 50% en los pacientes con una disfunción orgánica que había durado más de 48 horas; sin embargo, si esta disfunción se resolvía antes de las 48 horas, la mortalidad era de cero.⁶

* Centro Médico ABC, Unidad de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro.

Correspondencia: Dr. Manuel Ruiz Álvarez. Centro Médico ABC, Unidad de Medicina Crítica Dr. Mario Shapiro. Sur 136, esquina Observatorio, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. Recibido: febrero, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de las series, la enfermedad biliar representa aproximadamente la mitad de los casos de pancreatitis aguda, de los cuales, 20 a 25% son causados por el abuso en el consumo de alcohol; algunos tienen su origen en otras alteraciones, pero existe un grupo residual en el que no se identifica una causa obvia, por lo que se designa como "idiopático".³

Los hallazgos clínicos (dolor abdominal y vómito), junto con la elevación plasmática de enzimas pancreáticas, son la piedra angular del diagnóstico. Estas enzimas se incrementan durante un ataque agudo y tienden a disminuir a los tres o cuatro días.⁷ La vida media de la amilasa es menor a la de la lipasa; ésa es la razón por la cual se considera que la lipasa tiene sensibilidad y especificidad ligeramente mayores que la amilasa.

Los estudios radiográficos contribuyen poco al diagnóstico de este padecimiento. Mediante ultrasonido se puede observar la silueta pancreática sólo en 25 a 50% de los pacientes con pancreatitis aguda, aunque esta técnica es valiosa para visualizar la litiasis vesicular y la dilatación del conducto biliar común. Cuando los hallazgos clínicos y bioquímicos son inconclusos, se indica ocasionalmente una tomografía para aclarar el diagnóstico.³

PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD

Existen múltiples escalas de valoración pronóstica para identificar la gravedad de la pancreatitis aguda. La exploración clínica en las primeras 24 horas es altamente sensible y específica para identificar factores de riesgo. De igual forma, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado como un indicador de gravedad después de 48 horas de haberse iniciado los síntomas. El Consenso de Santorini y la Association Guidelines recomendaron un punto de corte de 150 mg/L de la reacción en cadena de la polimerasa, el cual remplazó el nivel estipulado en las guías de 1998.

La valoración inicial debe incluir una adecuada evaluación clínica, sobre todo de la afectación cardiovascular, respiratoria y renal, índice de masa corporal, radiografía de tórax y valoración de APACHE II. Debe registrarse cualquier disfunción orgánica.

A las 24 horas del ingreso al hospital se realiza una nueva valoración clínica. El APACHE II debe repetirse a las 24 horas, al igual que la determinación sérica con PCR.^{4,8-12}

A las 48 horas se precisa valorar el estado clínico del paciente. La escala de Glasgow y la proteína C reactiva contribuyen a la evaluación de la gravedad, en conjunto con los hallazgos tempranos (cuadro 1).¹³⁻¹⁵

Cuadro 1. Hallazgos que pueden predecir un ataque grave, durante las primeras 48 horas de hospitalización

Valoración inicial	Impresión clínica de gravedad. Índice de masa corporal >30. Derrame pleural en la radiografía de tórax. APACHE II >8.
24 h después de la admisión	Impresión clínica de gravedad. APACHE II >8. Glasgow de 3 o más. Persistencia de la disfunción orgánica múltiple, si existe PCR >150 mg/L.
48 h después de la admisión	Impresión clínica de gravedad. Glasgow de 3 o más. PCR >150 mg/L. Disfunción orgánica persistente >48 horas. Disfunción orgánica múltiple progresiva.

Modificado de las Guías de la Asociación Mundial.¹

VALORACIÓN CON TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA

Existen controversias sobre la realización temprana de una tomografía axial computada en pacientes con pancreatitis aguda, debido a que se ha reportado que al aplicarse el medio de contraste se extiende la necrosis, se produce daño renal y, por ende, aumenta la mortalidad;¹⁶⁻²¹ también, se señala que puede subestimar la gravedad de la enfermedad. La decisión terapéutica, como el hecho de prescribir antibióticos durante la primera semana del inicio de los síntomas, es influida ligeramente por los resultados de la tomografía computada. Si se requiere la estratificación de la pancreatitis aguda, puede utilizarse el índice de gravedad de la tomografía axial computada propuesto por Balthazar y colaboradores,¹⁷ el cual destaca que el sitio de necrosis pancreática es un importante factor pronóstico. Los hallazgos de líquido intraabdominal y libre y la extensión de grasa peripancreática indican resultados adversos (cuadro 2).¹⁹

Cuadro 2. Grado de severidad por tomografía computada

Grado TC	
A. Páncreas normal	0
B. Pancreatitis edematosas	1
C. Cambios extrapancreáticos moderados	2
D. Cambios extrapancreáticos graves, incluyendo una colección líquida	3
E. Colecciones líquidas extrapancreáticas múltiples y extensas	4
Necrosis	
Ninguna	0
< una tercera parte	2
> una tercera parte, < de la mitad	4
> Mitad	6
Índice de gravedad TC = grado de TAC + Score de necrosis	
	Complicaciones
0-3	8%
4-6	35%
7-10	92%
	Muerte
0-3	3%
4-6	6%
7-10	17%

Modificado de las Guías de la Asociación Mundial y basado en Balthazar y colaboradores.¹

En los pacientes con disfunción orgánica persistente o que padecen nuevas disfunciones y tienen dolor constante y signos de sepsis, se puede valorar la realización de una tomografía contrastada. Este procedimiento muestra que la necrosis se correlaciona con el riesgo de complicaciones locales y sistémicas.^{16,21,22} En estas circunstancias la tomografía puede hacerse 6 a 10 días después del ingreso al hospital.

MANEJO INICIAL Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

En la prevención de complicaciones sistémicas es fundamental la adecuada reposición de líquidos. Al ingreso al servicio de urgencias es difícil identificar qué pacientes sufrirán complicaciones, por lo que la mayoría tendrá pancreatitis aguda que se resolverá espontáneamente. Existen datos que revelan que la reanimación hídrica y el uso de oxígeno suplementario de forma inmediata ayudan a la resolución de la disfunción orgánica, y que ésta incide en los índices de mortalidad.^{6,15} Lo anterior indica que todo paciente con pancreatitis aguda debe recibir una adecuada reanima-

ción hídrica y oxígeno suplementario, hasta que haya pasado el riesgo de disfunción orgánica. La saturación de oxígeno tiene que medirse continuamente para mantener una SpO_2 mayor de 95%. Para sostener un gasto urinario superior a 0.5mL/kg de peso, se sugiere la administración intravenosa de líquidos, la cual debe monitorizarse a través de la medición de PVC en los pacientes indicados.⁷

MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

Antibióticos profilácticos

La infección de la necrosis es la complicación más grave de la pancreatitis aguda y causa una mortalidad mayor del 40%, por lo que existe un interés considerable en la profilaxis antimicrobiana.²³

Aunque los resultados de varios estudios²⁴⁻²⁸ demuestran las ventajas de la profilaxis antimicrobiana, no son concluyentes, ya que fueron producto de pruebas cortas (un promedio de 14 días) y con pocos participantes, además de que no tenían el suficiente poder para valorar el efecto de los antibióticos en la mortalidad.²⁹

Bassi y sus colaboradores³⁰ examinaron detalladamente las dificultades de interpretación en una revisión de estudios realizados con diferentes antibióticos y tiempos, y advirtieron una variación en los hallazgos, ya que había diversos puntos finales.

Los porcentajes de mortalidad y de infección de la necrosis se analizaron en cuatro estudios que mostraron una significación favorable a la profilaxis con antibióticos (razón de probabilidades (OR): 0.32, $p = 0.02$, y razón de probabilidades 0.51, $p = 0.04$, respectivamente). En tres estudios se evaluó la utilidad de la profilaxis en la infección extrapancreática, pero no se encontraron ventajas significativas. Sólo en tres pruebas se valoró el tratamiento quirúrgico, aunque no produjo una reducción notoria del padecimiento (OR: 0.55, $p = 0.88$). La infección fúngica no mostró un incremento preponderante con el tratamiento (OR: 0.83, $p = 0.7$).

En un estudio reciente realizado en Alemania,²⁵ en el que se comparó el tratamiento con ciprofloxacina y metronidazol con el placebo, los resultados no sustentan el uso de antibióticos de manera profiláctica. El estudio se interrumpió después de un análisis inter-

medio de 76 pacientes con necrosis, de un total de 116 asignados al azar, ya que no se demostraron diferencias en los resultados primarios de necrosis infectada, complicaciones sistémicas y porcentaje de mortalidad. No obstante, las complicaciones infecciosas, la disfunción orgánica múltiple, la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ocurrieron en sólo 28% de los pacientes que recibieron antibióticos, en comparación con 46% del grupo placebo.

El riesgo de necrosis infectada y de infección del tejido peripancreático es bajo cuando la necrosis es menor del 30%. Ésta es una razón suficiente para considerar que la profilaxis antibiótica sólo debe prescribirse a pacientes con pruebas topográficas de una necrosis mayor del 30% del páncreas.

En caso de optar por la profilaxis antibiótica, debe hacerse durante 7 a 14 días, ya que no es necesario prolongarla más si no existen muestras de infección. Por el contrario, si hay infección, el tratamiento antibiótico se basará en los resultados de las pruebas de sensibilidad de las guías de medicina crítica (cuadro 3).²³

Cuadro 3. Estudios que comparan la profilaxis antibiótica con placebo en pancreatitis grave^{2,5}

Referencia	Año	Antibiótico usado	Núm. de pacientes	Infec- ción pan- creática	Sep- sis	Muerte
Pederzoli, et al.	1993	Imipenem Control	41 33	5 10	6 16	3
Sainio, et al.	1995	Cefuroxima Control	30 30	9 12	11 13	1 7
Schwarz, et al.	1997	Ofloxacina Control	13 13	8 7	6 0	0 2
Luiten, et al.	1995	DSI Control	50 52	9 20		11 18
Delcense- rie, et al.	1996	Combinación Control	11 12	0 4	0 7	1 3

NUTRICIÓN

Hace poco se destacó la importancia de la nutrición enteral en la pancreatitis aguda. De manera convencional, el manejo de los pacientes incluye un régimen plus de terapia con líquidos intravenosos desde el ingreso

al hospital. Esto evita la estimulación del páncreas y la función exocrina; en consecuencia, disminuye la liberación de enzimas proteolíticas. Los pacientes con pancreatitis aguda grave experimentan un estado hipercatabólico y un rápido deterioro.²

La nutrición parenteral total ha sido el tratamiento estándar durante muchos años.^{31,32} La alimentación por línea central es inocua y evita la respuesta anabólica, la cual previene la fatiga muscular;³³ sin embargo, en varios estudios con asignación al azar en los que se comparó la nutrición enteral con la parenteral, se confirmó que la primera tiene menos riesgo de sepsis y complicaciones metabólicas, además de ser bien tolerada por el paciente.^{34,35}

McClave y col. asignaron al azar a 30 pacientes con pancreatitis aguda para recibir nutrición parenteral y nutrición enteral. Los sujetos de este último grupo tuvieron mejores resultados en términos de complicaciones, aparte de que el costo de la nutrición enteral era cuatro veces menor que el de la parenteral.

El Consenso de Santorini y de la World Association Guidelines comentaron cinco estudios que demuestran la inocuidad de la nutrición enteral en pacientes con pancreatitis aguda. No se observaron ventajas en los sujetos con pancreatitis ligera, pues no necesitan restricción dietética. La alimentación artificial en la pancreatitis aguda proporciona un soporte nutricional a largo plazo y previene complicaciones.

En individuos con enfermedad grave, la ingestión oral es inhibida por las náuseas. La respuesta inflamatoria aguda se relaciona con daño en la función de barrera de la mucosa intestinal; esto sugiere que el soporte nutricional puede ayudar a preservar la función de la mucosa y limitar el estímulo de la respuesta inflamatoria. En estas circunstancias, la nutrición enteral ha demostrado ser más segura que la parenteral, que provoca varias complicaciones sépticas.³⁵⁻³⁷

La nutrición enteral puede dificultarse por el íleo; en caso de que éste persista por más de cinco días, tendrá que optarse por la nutrición parenteral.

Se han usado varias formulaciones para la pancreatitis, pero no existen estudios comparativos en los cuales se determinen los méritos relativos de la nutrición estándar, la digestión parcial, la elemental o la immunonutrición.

En la mayor parte de las investigaciones se ha reportado que la vía nasoyeyunal de nutrición enteral

produce mejores resultados que la nasogástrica en 80% de los casos.³⁶ Debe tenerse cuidado al administrar la alimentación por sonda nasogástrica a pacientes con pérdida del estado de alerta, ya que existe riesgo de aspiración y reflujo.³⁸

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS BILIAR

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es el método más valioso para el diagnóstico y el tratamiento de las piedras ductales.³⁹ Su uso en la pancreatitis aguda es debatido, no se recomienda en la pancreatitis ligera y no es claro en la pancreatitis severa sin pruebas de obstrucción biliar o colangitis. En cuatro estudios prospectivos controlados se comparó la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica más una esfinterotomía con el tratamiento conservador de la pancreatitis biliar aguda. Neoptolemos et al.⁴⁰ asignaron al azar a 121 pacientes en dos grupos, uno con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y otro con tratamiento conservador durante las primeras 72 horas de estancia hospitalaria. Encontraron una reducción importante en la morbilidad (17 vs 34%, respectivamente; $p = 0.030$), no así en la mortalidad (2 vs 8%, respectivamente y $p = 0.231$).

En otro estudio realizado por Fan et al.⁴¹ se asignaron al azar 195 pacientes con pancreatitis aguda a dos grupos diferentes: uno con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y otro con tratamiento conservador. Los investigadores comprobaron una disminución importante en la incidencia de sepsis biliar en el grupo de colangiopancreatografía ($p = 0.001$), aunque no encontraron diferencias en la mortalidad (cinco vs 9 muertes, respectivamente).

Nowak y su grupo⁴² efectuaron una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica plus con esfinterotomía en 178 pacientes de 280 con pancreatitis aguda en las primeras 24 horas de hospitalización. De los 178 sujetos, 75 tenían obstrucción por piedras. Este estudio fue el único que mostró una reducción significativa tanto en la morbilidad como en la mortalidad en los pacientes tratados con este procedimiento. Estos hallazgos indican que 27% de los enfermos tenían obstrucción de la vía biliar por litiasis vesicular.

Folsh et al.⁴³ realizaron un estudio multicéntrico en el que compararon la colangiopancreatografía

retrógrada endoscópica con el tratamiento conservador. Excluyeron a los pacientes con sepsis biliar y obstrucción, para quienes estaba indicada la colangiopancreatografía. No pudieron mostrar ventajas significativas de la realización temprana de este procedimiento y de una esfinterotomía en la pancreatitis biliar aguda sobre las del tratamiento conservador, sino que incluso observaron un incremento apreciable de las complicaciones en el grupo tratado (insuficiencia respiratoria: 12 vs 4%, $p = 0.030$ e insuficiencia renal: siete vs 4%, $p = 0.100$, respectivamente) y de la mortalidad (11 vs 6%, respectivamente), lo que requirió la terminación anticipada del estudio. Todo lo anterior se resume en que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica temprana sólo está indicada si existe sepsis biliar u obstrucción de la vía biliar, ya que en caso contrario puede inducir incremento de las complicaciones (cuadro 4).

Cuadro 4. Resumen de los estudios aleatorizados y controlados realizados en los que se compara la realización temprana de la CPRE y el tratamiento conservador

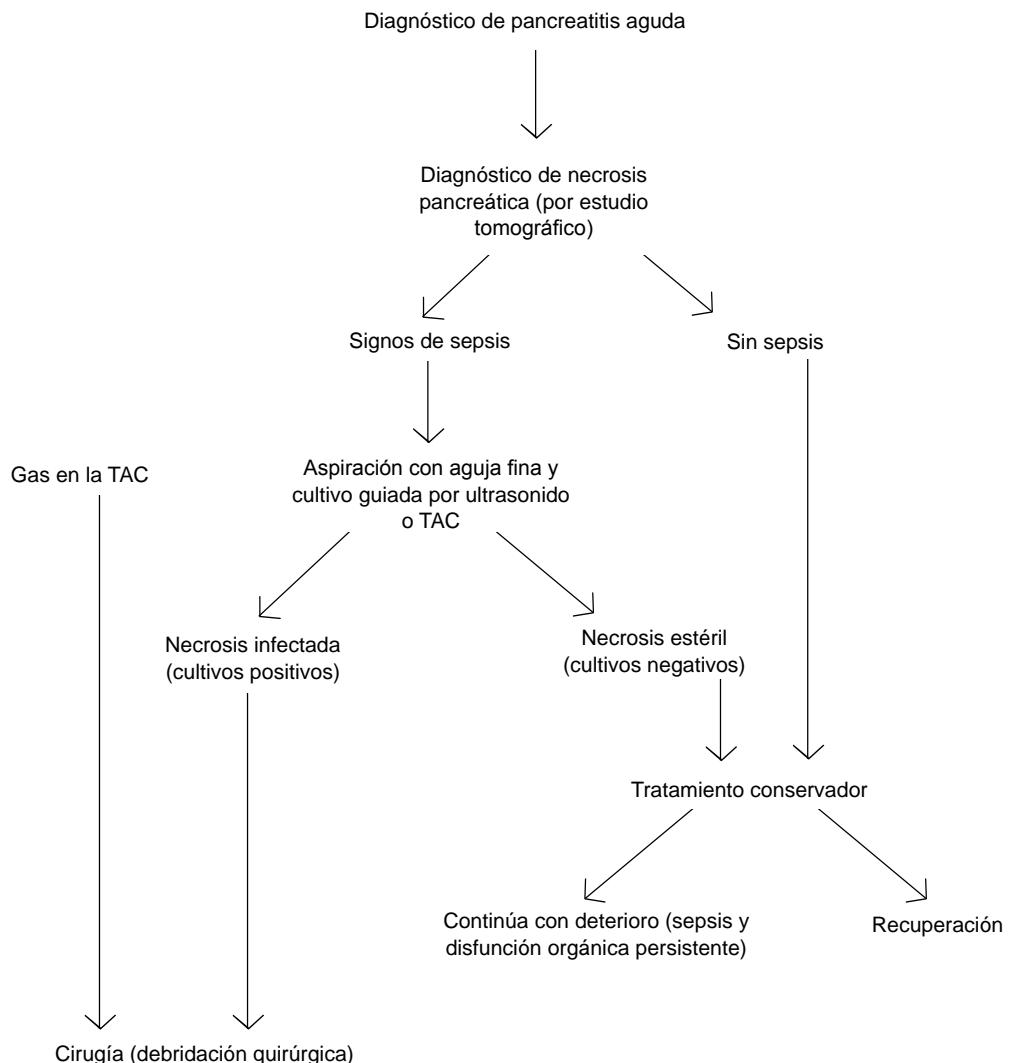
Estudio	Intervención	n	Pancreatitis aguda	Litiasis vesicular %	Complicaciones %	Mortalidad %
Neoptolemos, et al	Ninguna	59	44	85	34	8
	CPRE/Es	62			17	2
Fan, et al.	Ninguna	98	42	66	29	9
	CPRE/Es	97			18	5
Folsch, et al.	Ninguna	112	14	46	51	6
	CPRE/Es	126			46	11
Nowak, et al.	Ninguna	102	No reportada	No reportada	36	13
	CPRE/ES	178			17	2

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Es: esfinterotomía endoscópica.⁵

TRATAMIENTO DE LA NECROSIS PANCREÁTICA

El Consenso de Atlanta definió a la necrosis pancreática como la existencia de áreas difusas o locales del parénquima pancreático no viable, típicamente concomitante con necrosis de la grasa peripancreática. La infección pancreática ocurre en 10% de los pacientes con pancreatitis aguda,² pero esta incidencia se incrementa de 30 al 70% en las pancreatitis necrosantes,^{44,45} las cuales tienen una mortalidad del 80%.

Anexo 1.



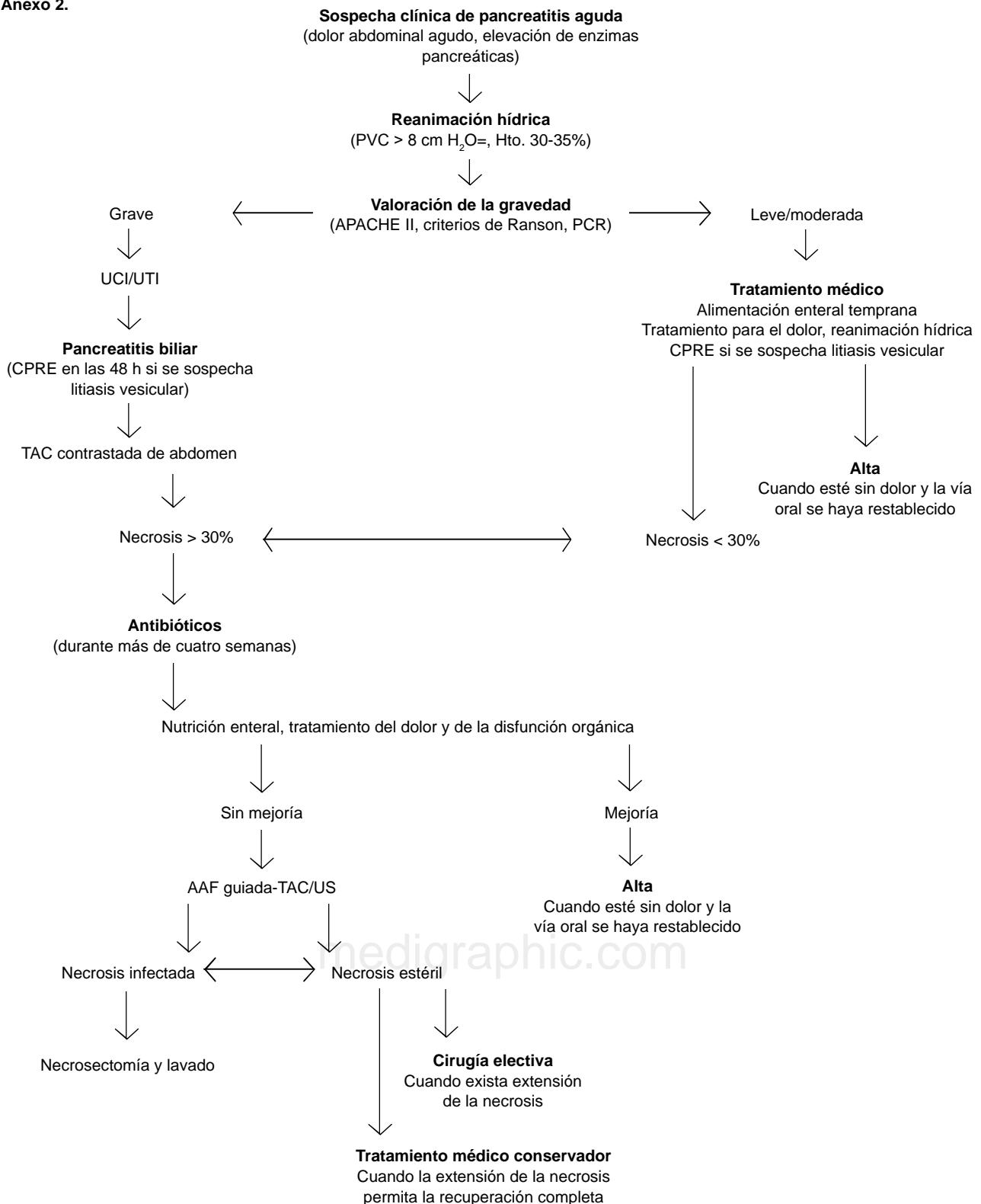
El proceso necrotizante puede extenderse a la grasa retroperitoneal, a los intestinos delgado y grueso y al compartimiento retrocólico. Cuando afecta al colon transverso es una complicación devastadora.⁶ La necrosis extrapancreática se relaciona directamente con la mortalidad; por lo tanto, es decisivo hacer un diagnóstico oportuno de infección y determinar un tratamiento quirúrgico.

DIAGNÓSTICO DE LA NECROSIS INFECTADA

Es importante diagnosticar de manera temprana la infección en un paciente con páncreas necrótico. Aunque

puede sospecharse clínicamente por la persistencia del dolor abdominal, fiebre, leucocitosis o disfunción orgánica, esto no es determinante para distinguir una necrosis estéril de una infectada. La tomografía computada del abdomen muestra burbujas de aire en 20 a 55% de los pacientes con abscesos pancreáticos, pero no es un hallazgo común en los sujetos con necrosis infectada. Esta necrosis sólo se confirma por tomografía computada o por aspiración directa con aguja fina, guiada por ultrasonido, del material necrótico y de las colecciones que se encuentran alrededor del páncreas.⁴⁶⁻⁴⁸ Este procedimiento es inocuo y tiene una sensibilidad y especificidad del 88 y 90%,

Anexo 2.



respectivamente.⁴⁶ En la actualidad, se recomienda la aspiración de líquido guiada por ultrasonido o tomografía computada, para su examen y cultivo con el fin de confirmar el diagnóstico de necrosis infectada en pacientes con signos de sepsis.⁴⁹

CIRUGÍA EN PANCREATITIS AGUDA

La ventaja de una intervención quirúrgica temprana es reducir la inflamación y confinar la infección rápidamente; sin embargo, en esta etapa es difícil identificar el área afectada. En cambio, las ventajas de retrasar la operación son mayores, debido a que es más fácil delimitar el tejido necrótico en un paciente adecuadamente reanimado y clínicamente estable. Mier et al.⁵⁰ compararon la necrosectomía temprana con la tardía en pacientes con pancreatitis necrotizante. De acuerdo con sus resultados, la mortalidad fue del 58% en el grupo de cirugía temprana y del 27% en el otro, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa. El estudio se suspendió por el alto índice de complicaciones ocurridas en el grupo de cirugía temprana. El drenaje percutáneo sólo puede ser necesario si se ha delimitado la necrosis y si se observa licuefacción en los estudios de imagen. En algunas investigaciones se sugiere el retraso de la cirugía,^{51,52} debido a que en ellas se reporta una reducción del riesgo relativo de muerte, de 37 al 69% en las necrosectomías realizadas dos o tres semanas después del inicio de los síntomas.

El método quirúrgico convencional, considerado el patrón de referencia para el abordaje y debridamiento y drenaje del retroperitoneo, es la laparotomía o la incisión en el flanco. Para realizar una debridación adecuada, se requiere la reintervención o reexploración quirúrgica en conjunto con el drenaje percutáneo.⁵² En algunas investigaciones sobre intervencionismo percutáneo se ha encontrado que 55 a 100% de los pacientes a quienes se les efectuó drenaje percutáneo terminan en necrosectomía quirúrgica. Se ha reportado en otros estudios que la debridación por medio de endoscopia transgástrica y el drenaje reducen la necesidad de debridación quirúrgica,⁵³ si bien destacan la necesidad de repetir posteriormente los procedimientos quirúrgicos y los estudios de imagen, y de reevaluar con frecuencia la respuesta clínica o radiológica.

OTRO TIPO DE TERAPIAS

Si el paciente tiene una lesión pulmonar aguda, se indica la ventilación mecánica con estrategias de protección pulmonar.⁵⁴ En caso de que tenga o se sospeche una sepsis aguda, el tratamiento debe apegarse a las guías de la sepsis, que recomiendan el uso de rh-APC que, según lo reportado en un estudio de 62 pacientes, redujo la mortalidad a 15%, en comparación con 24% en los pacientes que recibieron placebo.⁵⁵ Si el enfermo sufre choque dependiente de vasopresores, se indicarán esteroides en dosis bajas.⁵⁶

REFERENCIAS

1. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;(Suppl III): III1-III9.
2. Yousaf M, MacCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90:407-20.
3. Mayerle J, Simon P, Markus M, Lerch FRCP. Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33:855-69.
4. Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2005;189:273-7.
5. Avery B, Nathens J, Randall Curtis MPH, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:2524-36.
6. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-4.
7. Tooli J, Brook-Smith M, Bassi C, et al. IAP Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;(suppl 17):S15-S19.
8. Flint R, Windsor JA. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2004;139:438-43.
9. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis (Contempo Updates). *JAMA* 2004;291:2865-8.
10. Le Mée J, Paye F, et al. Incident and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrozing pancreatitis. *Arch Surg* 2001;136:1386-90.
11. Nealon WH, Walser E. Surgical management of complications associated with percutaneous and/or endoscopic management of pseudocyst of the pancreas. *Ann Surg* 2005;241:948-60.
12. Taylor SI, Morgan DL, et al. A comparison of the Ranson, Glasgow, APACHE II scoring system to a multiple organic score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am J Surg* 2005;189:219-22.
13. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340:1412-7.
14. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis (medical progress). *N Engl J Med* 1995;332:1482-90.
15. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcomes in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.

16. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232:619-26.
17. Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:191-7.
18. Balthazar EJ, Freeny PC, van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
19. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, et al. A randomized, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97-104.
20. King NKK, Powell JJ, Redhead D, et al. A simplified method for computed tomographic estimation of prognostic in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:433-6.
21. Balthazar EJ. Acute pancreatitis assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-13.
22. 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;86:1020-4.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and sepsis shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
24. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198-201.
25. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
26. Nordback I, Sand J, Saaristo R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis-a single center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:113-8.
27. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al. A randomized multi-center clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
28. Sainio V, Kemppainen E, Poulakainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-7.
29. Schwartz M, Isenmann R, Meyer H, et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study (abstract). *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:356-61.
30. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Methodology Review). Chichester: UK, John Wiley & Sons Ltd, The Cochrane Library, 2003.
31. Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM, et al. Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1991;10:156-62.
32. Van Gossum A, Lemoyne M, Greig PD, Jeejeebhoy KN. Lipid-associated total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;12:250-5.
33. Buchman AL, Moukarzel AA, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:453-60.
34. Grant JP, James S, Gravowski V, Trexler KM. Total parenteral nutrition in pancreatic disease. *Ann Surg* 1984;200:627-31.
35. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14-20.
36. Windsor AC, 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;42:431-5.
37. 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;84:1665-9.
38. Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000;28:23-29.
39. De Beaux AC, Carter DC, Palmer KR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and acute pancreatitis. *Gut* 1996;38:799-800.
40. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstone. *Lancet* 1998;ii:979-83.
41. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228-32.
42. Nowak A, Nowaskwa-Dulawa E, Marek T, Rybicka J. Final results of the prospective randomized study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:A380.
43. Folsh UR, Nitsche R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237-42.
44. Allardice DB. Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg* 1987;154:295-9.
45. Wilson C, McArdle CS, Carter DC, Imrie CW. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:1119-23.
46. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998;85:179-84.
47. Isenmann R, Buchler MW. Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994;81:179-84.
48. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987;93:1315-20.
49. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999;25:195-210.
50. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-75.
51. Fernández del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, et al. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1998;228:676-84.
52. Hugness ES, Robb BW, Seeskin C, et al. Early debridement for necrotizing pancreatitis: Is it worthwhile? *Am J Surg* 2002;194:740-5.

53. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, et al. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996;111:755-64.
54. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
55. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
56. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and furocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.