

Pancreatitis aguda

Francisco Álvarez-López y Nallely Deshire Castañeda-Huerta.

Autor para correspondencia

Nallely Deshire Castañeda Huerta, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: nallely_des@hotmail.com

Palabras clave: amilasa, falla orgánica, lipasa, pancreatitis, pseudoquiste pancreático.

Keywords: amylase, organic failure, lipase, pancreatitis, pancreatic pseudocyst.



Pancreatitis aguda

Álvarez-López F, Castañeda-Huerta ND

Resumen

La pancreatitis es la inflamación del páncreas exocrino como resultado del daño a las células acinares, puede ser clasificada como aguda o crónica. La pancreatitis aguda es el daño reversible del parénquima pancreático, que se caracteriza por dolor abdominal y elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa. Su historia natural oscila de una recuperación completa hasta una enfermedad crónica debilitante. En años recientes, se ha trabajado en el desarrollo de guías de clasificación, determinación de la etiología, limitación de las complicaciones y en el tratamiento. Se realiza una revisión sistemática con el objetivo de presentar la información basada en evidencia más actual y aceptada.

Palabras clave: amilasa, falla orgánica, lipasa, pancreatitis, pseudoquiste pancreático.

Acute pancreatitis

Abstract

Pancreatitis is an exocrine pancreas inflammation as a result of acinar cell damage and can be classified as acute or chronic. Acute pancreatitis is the reversible damage of liver parenchyma characterized by abdominal pain and an increased amylase and lipase serum levels. Its natural history ranges from a full recovery to a weakening chronic disease. In recent years, work has been focused on the development of classification guidelines, etiology determination, limitation of the complications and treatment. A systematic check-up with the objective of presenting the information based on more recent and accepted evidence.

Key words: amylase, organic failure, lipase, pancreatitis, pancreatic pseudocyst.

Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia:

Nallely Deshíre Castañeda Huerta, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: nallely_des@hotmail.com

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) tiene una presentación muy variable. Su historia natural oscila de una recuperación completa posterior a un primer episodio, hasta una enfermedad crónica debilitante. Diversos reportes muestran un incremento anual en su incidencia. Recientemente en los Estados Unidos se encontró que la PA es la primera causa de admisiones hospitalarias dentro de las enfermedades gastrointestinales.¹ En el 2008 el *Acute Pancreatitis Classification Working Group*² propuso una revisión de la clasificación de Atlanta, culminando en la Clasificación de Pancreatitis Aguda 2012.³ Esta clasificación incorpora una mejor comprensión de la fisiopatología de la falla orgánica y pancreatitis necrotizante, clasificando la gravedad de la PA en tres categorías y definiendo la morfología de las colecciones pancreáticas y peripancreáticas en los estudios de imagen.

Definición

La pancreatitis es la inflamación del páncreas exocrino como resultado del daño a las células acinares, puede ser clasificada como aguda o crónica. La PA es el daño reversible del parénquima pancreático, que se caracteriza por dolor abdominal y elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa. El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere dos de los siguientes tres criterios: 1) dolor abdominal sugestivo de PA (inicio agudo, intenso, de localización en epigastrio, habitualmente irradiado hacia la espalda o en hemicinturón, persistente). 2) Elevación de amilasa o lipasa al menos tres veces por encima de los valores normales. 3) Hallazgos característicos de PA por tomografía computarizada contrastada (TCC) e infrecuentemente por resonancia magnética (RM) o ultrasonido (US).

Si el diagnóstico de pancreatitis aguda se establece por dolor abdominal e incremento en los valores séricos de lipasa y amilasa, generalmente no se requiere la realización de un estudio tomográfico. Si el dolor abdominal sugiere fuertemente el diagnóstico de PA, pero el valor de lipasa y amilasa no es significativamente elevado, puede tratarse de una presentación tardía, por lo que en tal caso los estudios de imagen confirmarán el diagnóstico.

El inicio de la PA se define por el tiempo de inicio del dolor abdominal (no el momento de la admisión hospitalaria). El tiempo entre el inicio del dolor y el ingreso hospitalario debe ser registrado de manera precisa ya que esto favorece la toma de decisiones según la fase en que se encuentre el paciente (tardía o temprana).³

Cuadro 1. Escala de gravedad

Leve
Sin falla orgánica
Sin complicaciones locales o sistémicas
Moderadamente grave
Falla orgánica transitoria ó
Complicaciones locales o sistémicas
Grave
Falla orgánica persistente (> 48hrs)

Fuente: Petrov MS, et al. Am J Gastroenterol 2010;105:74-76.

Escala de gravedad

Actualmente se definen 3 grados de severidad: pancreatitis aguda leve, pancreatitis aguda moderadamente grave y pancreatitis aguda grave (Cuadro 1).⁴ La terminología que es importante en esta clasificación incluye: falla orgánica transitoria, falla orgánica persistente y complicaciones locales o sistémicas. La falla orgánica transitoria se presenta durante las primeras 48 horas y la persistente de 48 horas en adelante.^{5,6} Las complicaciones locales incluyen: colecciones líquidas y colecciones necróticas agudas, mientras que las complicaciones sistémicas pueden estar relacionadas a una exacerbación de comorbilidades subyacentes.

Anteriormente se definió falla orgánica como choque (presión sistólica <90 mmHg), falla pulmonar (PaO_2 < 60 mmHg), falla renal (creatinina > 2 mg/dl posterior a la rehidratación) y/o sangrado gastrointestinal (sangrado >500 ml/24h).⁷ En los criterios revisados de Atlanta ahora se define falla orgánica con un registro de ≥ 2 puntos en cualquiera de los 3 sistemas orgánicos evaluados utilizando el sistema modificado de Marshall.^{3,8}

Pancreatitis aguda leve

Se caracteriza por la ausencia de falla orgánica y complicaciones locales y/o sistémicas, requiriendo una estancia hospitalaria corta (3-5 días). Generalmente no es necesario realizar estudios de imagen a excepción de ultrasonido para descartar etiología biliar. Estos datos se confirman recientemente en la cohorte de 216 pacientes con pancreatitis intersticial estudiada por Singh UK *et al*, donde el 1% presentaron falla orgánica (FO) persistente, una media de 4 días de estancia intrahospitalaria (EIH), 7% requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la tasa de mortalidad fue del 3%. Estas cifras estuvieron mayormente asociadas a la coexistencia de necrosis extrapancreática (parénquima pancreático con perfusión normal, rodeada por una colección heterogénea con densidad líquida o no líquida) (Figura 1A).⁹

Pancreatitis aguda moderadamente grave

Esta se presenta con falla orgánica transitoria, complicaciones locales y/o sistémicas. Dentro de las complicaciones locales actualmente se reconocen a la colección líquida aguda peripancreática que puede evolucionar después de 4 semanas hacia un pseudoquist (PQ) pancreático y la colección necrótica aguda la cual posterior a ese mismo lapso de tiempo puede evolucionar hacia una necrosis pancreática organizada (NPO).¹⁰ Las complicaciones sistémicas se refieren a exacerbaciones de enfermedades preexistentes como enfermedad pulmonar crónica, hepática crónica o cardíaca. La PA moderadamente grave puede requerir o no terapia intervencionista, tiene hospitalizaciones prolongadas pero con mortalidad baja (Figura 1B).¹¹

Pancreatitis aguda grave

La FO persistente es la característica primordial de la PA grave, pudiendo ser simple o múltiple, y habitualmente se acompaña de una o más complicaciones locales. Cuando el

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) está presente (Cuadro 2) y es persistente (>48 hs), existe un mayor riesgo de que la pancreatitis se complique con FO persistente, por lo que se debe tratar como una PA grave, sobre todo cuando el SRIS se presenta a partir del primer día y predominantemente cuando se cumplen con 3 o 4 criterios del mismo.¹²

Los pacientes que desarrollan FO persistente dentro de la primera semana tienen mayor riesgo de mortalidad. Algunos autores han propuesto los términos de pancreatitis aguda fulminante y subfulminante para este tipo de casos, con tasas de mortalidad >70%.¹³ De manera similar, el desarrollo de necrosis pancreática infectada en pacientes con FO persistente se asocia con una mortalidad extremadamente alta.¹⁴

Fases de la Pancreatitis Aguda

Existen dos fases en este proceso patológico dinámico: temprana y tardía, siendo importante considerarlas de manera separada.

Fase temprana

Tiene una duración de 7 a 10 días, la gravedad está relacionada a la FO secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica del huésped siendo ésta precipitada por el daño tisular y no necesariamente por la extensión de la necrosis.¹⁵ La inflamación pancreática desencadena una cascada de citocinas que se manifiestan clínicamente como el SRIS, y cuando es persistente, existe un mayor riesgo de desarrollar FO.

Durante la fase temprana se pueden identificar las complicaciones locales pero éstas no determinan la gravedad de la enfermedad. Además, la magnitud de los cambios morfológicos no es directamente proporcional a la FO, ya que ésta puede resolverse o agravarse.

Fase tardía

Se caracteriza por la persistencia de signos sistémicos de inflamación o la presencia de complicaciones locales, y por definición únicamente ocurre en pacientes con pancreatitis moderadamente grave o grave. La FO persistente permanece como el principal determinante de gravedad, de manera que la caracterización en la fase tardía requiere de criterios clínicos y morfológicos. La mortalidad en la segunda fase se relaciona a infecciones locales o sistémicas y se hace presente

Cuadro 2. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

≥ 2 de los siguientes criterios:

- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO_2 < 32 mm Hg.
- Temperatura > 38° o < 36°C.
- Leucocitos > 12,000 o < 4,000 cel/mm³ o > 10% bandas.

a partir de la segunda semana.

Estas dos fases tienen diferente fisiopatología. La primera se caracteriza más por la presencia o ausencia de FO, y menos por los hallazgos morfológicos en el páncreas o a su alrededor. Se aplican parámetros “funcionales o clínicos”, para su clasificación de gravedad y su tratamiento. En contraste, en la segunda fase el tratamiento se determina por la presencia de síntomas y/o complicaciones. El tipo de tratamiento lo determinan las alteraciones morfológicas de la región pancreática/peripancreática, evaluadas en las pruebas de imagen más fácilmente disponibles (TCC) y la presencia de complicaciones como infección de tejido necrótico. Por lo tanto, los criterios “morfológicos” se deben aplicar para la clasificación en la segunda fase.

Etiología

La determinación de la etiología permite elegir el tratamiento más apropiado para cada paciente. A pesar de los avances en pruebas de laboratorio, imagen, biología molecular y genética, en 10 a 15% de los casos de PA no se logra determinar la etiología.¹⁶

Las causas más comunes de PA son litiasis biliar (40-70%) y consumo de alcohol (25-35%), debido a esto, se debe realizar US abdominal a todos los pacientes con PA. Una vez que se ha identificado litiasis biliar, el paciente debe ser referido para colecistectomía con el fin de prevenir ataques recurrentes y sepsis biliar. La PA inducida por alcohol se manifiesta como un espectro que oscila de episodios leves de PA a cambios silentes crónicos irreversibles. Se considera consumo intenso de alcohol cuando es > 50 g/día, aunque habitualmente es mucho mayor. Ante la baja frecuencia de PA alcohólica en relación al alto número de consumidores de alcohol, es probable que existan otros factores que hagan más sensible al individuo (genéticos o tabaco).¹⁷

La hipertrigliceridemia es causa de 1-4% de los episodios de PA, también se ha implicado en más de la mitad de los casos de pancreatitis gestacional. Los trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas se han dividido en primarios (Genéticos: Frederickson I, IV y V) y secundarios (diabetes, hipotiroidismo, obesidad). Generalmente se consideran necesarios niveles de triglicéridos séricos >1000 mg/dl como causa de PA. El mecanismo de daño se postula a través de la hidrólisis de triglicéridos por la lipasa pancreática y liberación de ácidos grasos que inducen daño por radicales libres de oxígeno.¹⁸

Las alteraciones anatómicas o fisiológicas del páncreas ocurren en 10-15% de la población, incluyendo *pancreas divisum* (PD) y disfunción del esfínter de Oddi (DEO). Es controversial si estos trastornos por sí solos causan PA.¹⁴ El *pancreas divisum* es debido a la falta de la fusión de las yemas dorsal y ventral durante la gestación. Se han descrito 3 tipos

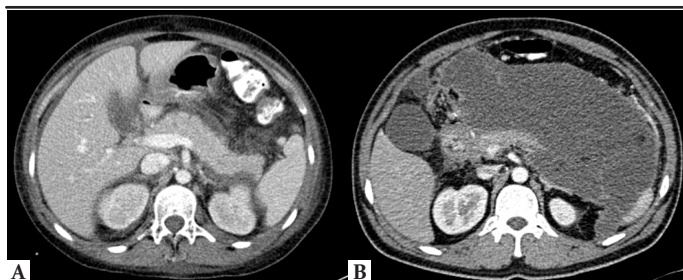


Figura 1. A. TC en fase portal. Páncreas adecuadamente perfundido con cambios en la grasa peripancreática y colección en espacio pararenal anterior izquierdo. B. TC en fase arterial con perfusión de cabeza, cuello y un pequeño segmento de cuerpo debido a necrosis del resto del parénquima, gran colección peripancreática con cambios de densidad en su interior en relación a necrosis pancreática organizada (sem 6).

diferentes: clásico (existe una falta total de fusión de los conductos), dominante (el conducto ventral está ausente) e incompleto (existe una pequeña comunicación entre ambos conductos). En un estudio reciente, se encontró una prevalencia del 7% en personas sin enfermedad pancreática, similar a pacientes con pancreatitis alcohólica, y de 5% en pacientes con pancreatitis aguda idiopática. Sin embargo, esta alteración se encontró en el 47% de pacientes con mutación en el gen regulador de conductancia transmembrana (CFTR, por sus siglas en inglés).¹⁹

Factores de riesgo y pronóstico

Los factores de riesgo para PA grave incluyen: edad (la mortalidad se incrementa en pacientes >60 años), enfermedades comórbidas (cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad crónica renal o hepática), historia de consumo crónico de alcohol y obesidad (aumenta 3 veces el riesgo de gravedad y 2 veces la mortalidad).²⁰

Durante la fase temprana, la gravedad de la PA debe ser reevaluada diariamente mientras la pancreatitis se encuentre evolucionando. Cuando sea necesario, una TC contrastada realizada 5-7 días posterior al inicio de la PA, es más confiable para establecer la presencia y extensión de la necrosis pancreática. La extensión de los cambios morfológicos y necrosis, no es directamente proporcional a la severidad de la falla orgánica.⁴

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación y biomarcadores para facilitar la estratificación de riesgo al ingreso hospitalario. El más conocido desde hace más de 30 años comprende los criterios de Ranson, pero requiere de 48 hs para obtener la puntuación total. Por lo anterior, se han desarrollado sistemas simplificados para aplicarse en las primeras 24 hs. *The Bed Side Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP), consta de 5 variables (Cuadro 3) y un puntaje ≥ 3 dentro de 24 hs se asocia con un riesgo de 7 veces en el desarrollo de FO y 10 en mortalidad.^{21,22} El puntaje de pancreatitis aguda inocua o HAPS (*Harmless Acute Pancreatitis Score*), es bastante promisorio debido a que se realiza en poco tiempo, con bajo costo y ha mostrado buena especificidad para predecir una evolución leve. Utiliza 3 variables: ausencia de irritación peritoneal, creatinina <2 mg y hematócrito normal.^{23,24}

El sistema de puntuación más ampliamente validado es el *Acute Physiology and Chronic Health Examination II* (APACHE-II), se considera PA grave con una puntuación ≥ 8 . Sin embargo, todos los sistemas tienen niveles comparables para predecir falla orgánica persistente.²⁵ Dentro de los estudios de imagen, el más utilizado es el Índice de Severidad Tomográfico (Tablas 1) donde se realiza una suma de cinco grados de los hallazgos tomográficos y el porcentaje de

Cuadro 3. Bed Side Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)

1 punto por cada uno de los siguientes parámetros:

- BUN 25 mg/dl
- Alteración del estado de alerta
- SRIS
- Edad > 60 años
- Derrame pleural

BUN, nitrógeno ureico en sangre; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 1. Clasificación tomográfica para pancreatitis aguda e índice de gravedad

Grado	Hallazgos Tomográfico
A	Páncreas normal
B	Aumento del tamaño del páncreas
C	Inflamación pancreática y/o de la grasa peripancreática
D	Una colección líquida
E	Dos o más colecciones líquidas y/o aire en retroperitoneo

Necrosis				
Grado	Pts	Porcentaje	Pts adicionales	Índice de gravedad
A	0	0	0	0
B	1	0	0	1
C	2	<30	2	4
D	3	30-50	4	7
E	4	>50	6	10

Pts, puntos. Fuente: Balthazar EJ. Radiology 2002;223:603-613.

necrosis, encontrando mayor morbilidad y mortalidad con ≥ 7 puntos.²⁶

Tratamiento

El manejo del paciente inicia desde su ingreso al departamento de urgencias. Posterior a su evaluación, se debe confirmar el diagnóstico, realizar la estratificación de riesgo, control del dolor e iniciar infusión de líquidos.

Reanimación temprana con líquidos

Recientemente se ha generado gran interés sobre el tipo, cantidad y tiempo de reanimación con líquidos en pacientes con PA.²⁷ Una hidratación agresiva, definida como la infusión de solución cristaloide a 250-500 ml/h, debe aportarse a todos los pacientes al menos que exista comorbilidad cardiovascular o renal.¹⁷ Se ha reportado que durante las primeras 12 horas, el manejo agresivo con líquidos se asocia a una disminución en el desarrollo de SRIS y falla orgánica a las 72 hs, así como un menor desarrollo de necrosis pancreática y mortalidad.^{28, 29} La solución de Ringer Lactato ha mostrado reducción en el desarrollo de SRIS y en los niveles séricos de proteína C reactiva, en comparación a la infusión de solución salina.³⁰

Apoyo nutricional

La vía oral puede reiniciarse una vez que el dolor abdominal sea mínimo o inexistente y que no existan datos de íleo. No es necesario que exista normalización de los niveles

de lipasa para el reinicio de la vía oral y no hay diferencias si se inicia con dieta completa en pacientes con PA leve.³¹⁻³³

La alimentación enteral es el tratamiento primario en pacientes con PA grave ya que comparado con la nutrición parenteral, disminuye infecciones sistémicas, falla multiorgánica, necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad.³⁴

Recientemente se observó que el uso temprano (48 hs) de nutrición enteral en pacientes con PA grave disminuía el SRIS, falla multiorgánica e infección pancreática en relación a aquellos que recibían nutrición tardía, pero sin diferencias en mortalidad.³⁵ Por el momento se considera que es indistinto utilizar sonda nasogástrica o nasoyeyunal como vía de acceso enteral. La nutrición parenteral se reserva para aquellos pacientes en quienes no se puede acceder a una vía enteral o no la toleran.

Uso de antibióticos

La antibioticoterapia está indicada para infecciones extrapancreáticas como colangitis, neumonía, infección de vías urinarias, infecciones de catéter, etc. Sin embargo, no se recomienda el uso profiláctico de antibióticos en PA grave ni en necrosis pancreática estéril para prevenir el desarrollo de infección. Esto lo demuestra un reciente meta-análisis que incluyó 14 estudios aleatorizados, controlados que no mostró disminución estadísticamente significativa en mortalidad, incidencia de necrosis pancreática infectada, incidencia de infecciones pancreáticas e intervención quirúrgica.³⁶

Se debe considerar necrosis infectada en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática que sufren deterioro después de 7-10 días de hospitalización, existen dos alternativas, la primera es el uso empírico de antibióticos previa obtención de cultivos y la segunda realizar una

aspiración con aguja fina guiada por TC para realización de tinción de Gram y cultivo. Los antibióticos con mejor penetración son los carbapenémicos, quinolonas y el metronidazol.

Rol de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Existen roles claramente definidos para el uso de CPRE en PA debiéndose considerar en aquellos con colangitis u obstrucción biliar coexistente, sin existir evidencia de que la CPRE temprana (<72 horas) afecte mortalidad, complicaciones locales o sistémicas independiente de la gravedad.³⁷

Tratamiento intervencionista

Actualmente se prefieren abordajes de mínima invasión (radiológico, endoscópico y quirúrgico) (Figura 2). Independientemente del procedimiento utilizado se recomienda que éste se realice posterior a 4 semanas del inicio de la PA con el fin de encontrar una lesión más organizada. Las indicaciones más comunes para intervención son: necrosis pancreática infectada, deterioro clínico o persistencia de FO. En ocasiones la indicación puede ser debida a obstrucción del vaciamiento gástrico, intestinal o biliar por efecto de masa. La gran mayoría de los pacientes pueden ser manejados sin necesidad de un procedimiento quirúrgico (drenaje radiológico o endoscópico). Recientemente se ha propuesto un abordaje escalonado el cual inicia con drenaje percutáneo con catéteres de 12 a 14 Fr o drenaje endoscópico transluminal (pared gástrica o duodenal) con o sin necrosectomía y por último debridación retroperitoneal asistida por video o necrosectomía por laparotomía.³⁸⁻⁴⁰

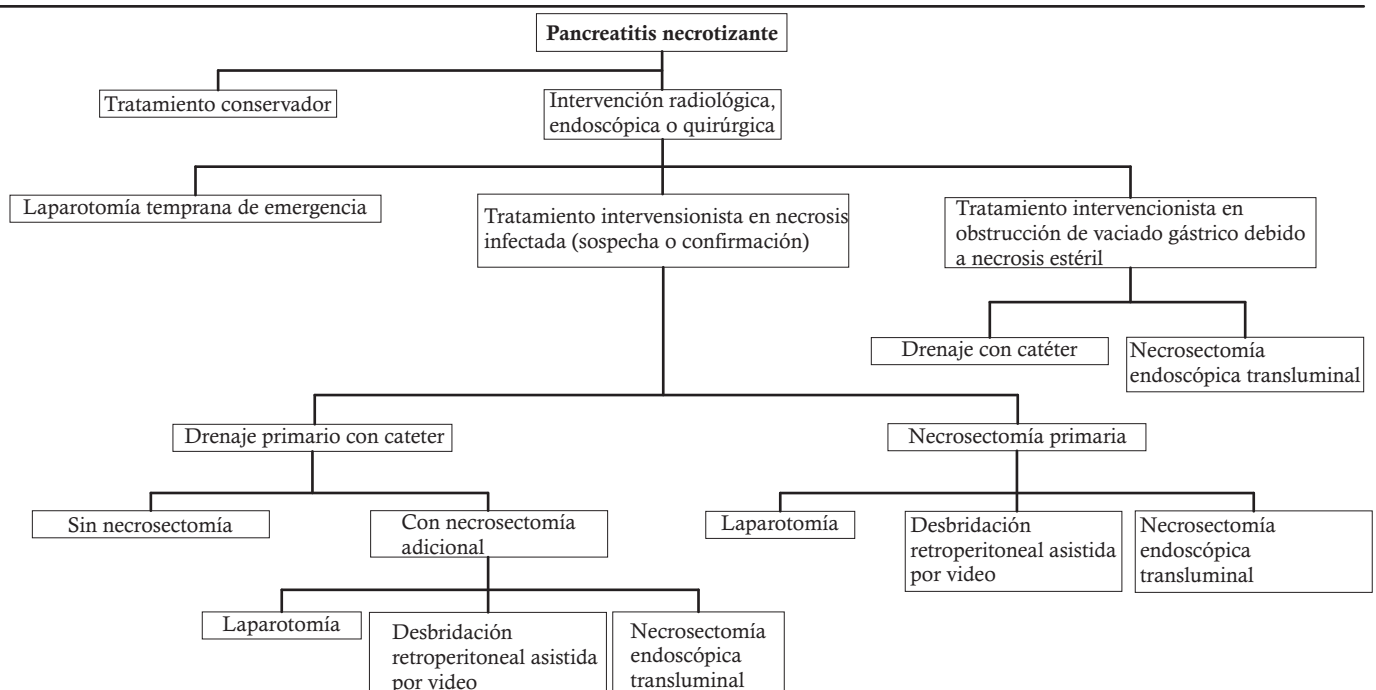


Figura 2. Flujograma para el tratamiento de PA necrotizante. Adaptada de Gastroenterology 2011;141:1254-1263.

Referencias bibliográficas

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan ChE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, *et al.* Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-1187.
2. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. <http://pancreasclub.com/wpcontent/uploads/2011/11/AtlantaClassification.pdf>
3. Banks PA, Bollen TH, Dervenis Ch, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG and Vege SS, Acute Pancreatitis Classification Working Group, Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
4. Petrov MS and Windsor JA. Classification of the Severity of Acute Pancreatitis: How Many Categories Make Sense? *Am J Gastroenterol* 2010;105:74-76.
5. Johnson CD and Abu-Hilal M, Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-1344.
6. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S and McKay CJ, Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.
7. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-2400.
8. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, *et al.* Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-1652.
9. Singh UK, Bollen TH, Wu BU, Repas K, Maurer R, *et al.* An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098-1103.
10. Wu BU and Banks PA. Clinical Management of Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1272-1281.
11. Vege SS, Gardner TB, hari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, *et al.* Low mortality and High morbidity in Severe Acute Pancreatitis without Organ Failure: A case for Revising the Atlanta Classification to Include "Moderately Severe Acute Pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 2009;104:710-715.
12. Singh VK, Wu BU, Bollen TH, Repas K, Maurer R, Morteale KJ and Banks PA. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1247-1251.
13. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ and Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-744.
14. Sharma M, Banerjee D and Garg PK. Characterization of Newer Subgroups of Fulminant and Subfulminant Pancreatitis Associated With a high Early Mortality. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2688-2695.
15. Lytras D, Manes K, Triantopoulou Ch, Paraskeva C, Delis S, *et al.* Persistent Early Organ Failure Definition the High- Risk Group of Patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008;36:249-254.
16. Forsmark CE and Baillie J. AGA Institute Technical Review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2022-2044.
17. Tenner S, Baillie J, DeWitt J and Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1415.
18. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB and Gelrud A. Hypertriglyceridemic Pancreatitis: Presentation and Management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984-991.
19. Bertin C, Pelletier AL, Villierme MP, Bienvenu Th, Rebours V, *et al.* Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:311-317.
20. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, *et al.* Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-209.
21. Singh VK, Wu BU, Bollen TH, Repas K, Maurer R, *et al.* A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966-971.
22. Papachristou GI, Muddana V, Yadar D, O'Connell M, Sanders MK, *et al.* Comparison of BISAP, Ranson, APACHE II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-441.
23. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P and Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:702-705.
24. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarquist F, Segervård R, *et al.* Validation of the Harmless Acute Pancreatitis Score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2011;11:464-468.
25. Mounzer R, Langmead JL, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, *et al.* Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;142:1476-1482.
26. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-613.
27. Trikudanathan G, Navaneethan U and Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:827-834.
28. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, *et al.* Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:705-709.
29. Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ and Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011;40:547-550.
30. Wu B, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, *et al.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710-717.
31. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, *et al.* *Pancreas* 2010;39:1088-1092.
32. Mendes-Maraes JM, Goncalves-Telga GE, Andrade-Chebli L, bousada-Franco M, *et al.* A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:517-522.
33. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Murer R, McManus K and Banks PA. A low fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:946-951.
34. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002837.
35. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:1246-52.
36. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, *et al.* Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011;46: 261-270.
37. Tse F and Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Coch Syst Rev* 2012;5:CD009779.
38. IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis *Pancreatology* 2013;13:e1-e15.
39. Van Santvoort HC, Beesselink MG, Bakker OJ, Hofker S, Boermeester MA, *et al.* A Step-up Approach or Open Necrosetomy for Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.
40. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TH, Besselink MG, Ali UA, *et al.* A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254-1263.