



VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

Últimos avances en páncreas y vías biliares

Enrique de-Madaria

Unidad de Patología Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda;
Tratamiento;
Etiología;
Pronóstico

Resumen La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad frecuente, asociada a una importante morbilidad y con una mortalidad considerable. En el presente artículo se revisan las novedades acerca de esta enfermedad presentadas en la Digestive Disease Week 2014. La esteatosis pancreática podría ser causa de PA recurrente. Los pacientes con diabetes mellitus tienen una incidencia aumentada de PA y cáncer de páncreas. El uso de fármacos anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal podría proteger frente al desarrollo de PA. La presencia de pancreas divisum protege frente a PA de origen biliar. El sistema PANCODE, para describir complicaciones locales de PA, tiene una buena variabilidad interobservador adaptada a las nuevas definiciones de la clasificación revisada de Atlanta. El uso de antibioterapia profiláctica precoz en PA predispone al desarrollo de infecciones intraabdominales fúngicas. El secuestro de fluidos en PA se asocia a edad joven, etiología alcohólica y criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La causa más frecuente de mortalidad en PA es el fallo multiorgánico precoz, no la infección de necrosis pancreática. Pacientes con PA y déficit de vitamina D podrían beneficiarse de suplementos de esta vitamina. La administración moderada de fluidos en urgencias (500 a 1.000 ml) podría asociarse a mejor evolución de PA.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acute pancreatitis;
Treatment;
Etiology;
Prognosis

Pancreas and biliary tract: recent developments

Abstract Acute pancreatitis (AP) is a common disease that is associated with significant morbidity and considerable mortality. In this article, developments relating to this disease that were presented in DDW 2014 are reviewed. Pancreatic steatosis could be a cause of recurrent AP. Patients with DM have an increased incidence of AP and pancreatic cancer. The use of anti-TNF drugs in inflammatory bowel disease may protect against the occurrence of AP. The presence of pancreas divisum protects against acute biliary pancreatitis. The PANCODE system for describing local complications of AP has good interobserver agreement, when the new definitions of the revised Atlanta classification are applied. The use of prophylactic antibiotics in early-stage AP predisposes the development of intra-abdominal fungal infections. Fluid sequestration in AP is linked with young age, alcoholism and indicators of systemic inflammatory response syndrome. The most common cause of mortality in AP is early onset of multiple organ failure, not pancreatic necrosis infection. Patients with AP and vitamin D deficiency could benefit from taking

vitamin D supplements. Moderate fluid administration in emergencies (500-1000 mL) could be associated with better AP development.
© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Etiología

El papel de la grasa intrapancreática en la patogenia de la pancreatitis aguda (PA) no está claro. Se ha descrito una relación entre esteatohepatitis no alcohólica, índice de masa corporal (IMC) y contenido de grasa pancreática¹. También se ha comunicado un aumento de contenido graso objetivado por ecoendoscopia en pacientes referidos por PA recurrente (PAR). En un estudio presentado en la Digestive Disease Week (DDW) 2014 se evaluó la densidad radiológica pancreática por medio de tomografía computarizada (TC) sin contraste en pacientes con PAR². Se seleccionaron de forma retrospectiva 11 pacientes con PAR que disponían de una TC sin contraste entre episodios de PA. Se seleccionaron controles sanos emparejados por edad, sexo, raza, presencia de diabetes e IMC (1:4). Los pacientes con PAR tenían una densidad radiológica pancreática menor. Aunque este estudio podría tener sesgos y su número de pacientes es pequeño es interesante como generador de hipótesis: hace plantearse la existencia de lo que se podría denominar esteatopancreatitis como causa de PAR.

Se ha descrito un aumento en la incidencia de PA³ y cáncer de páncreas en pacientes afectados por diabetes mellitus (DM) tipo 2. SAFEGUARD⁴ es un proyecto internacional que monitoriza los efectos de la DM y de los fármacos hipoglucemiantes. Se presentó un trabajo realizado sobre bases de datos poblacionales de países de Estados Unidos y Europa incluidas en SAFEGUARD, y se describió una mayor incidencia de PA y cáncer de páncreas en pacientes con DM en comparación con el resto de la población⁵.

La pancreatitis por fármacos recibió considerable atención en el DDW 2014. Un estudio analizaba el uso de fármacos que se han asociado a PA en una cohorte poblacional de una zona de 250.000 habitantes de Suecia entre los años 2003 y 2012⁶. Se analizó su relación con la gravedad y la recurrencia. Se describe que entre un 41 y un 48% de los pacientes con PA consumen este tipo de fármacos, siendo el porcentaje en pacientes con PA idiopática similar a otras etiologías. A pesar de que el uso de estos fármacos había aumentado en los últimos 10 años, no se había incrementado la proporción de pacientes con PA asociada a fármacos o idiopática. No hubo una relación clara entre el consumo de estos fármacos y la gravedad o recidiva de PA. Este estudio quita peso a los fármacos que se han asociado a PA como causa importante de esta enfermedad o de su historia natural. Un estudio curioso describe la relación entre inhibidores de TNF α y la incidencia de PA⁷ analizando el sistema de comunicación de efectos adversos de la Food and Drug Administration. Se seleccionó a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se dividieron según la medicación consumida y se seleccionó a los pacientes con PA. La adición de inhibidores de TNF α a otros fármacos propios de esta enfermedad se asoció con una disminución de la *odds*

ratio (OR) de pancreatitis, que fue máxima (OR: 0,003; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,004-0,24) para la asociación con 5-ASA e inmunomodulador. Ello hace plantear si los inhibidores de TNF α protegen frente al desarrollo de PA. En otro estudio se investigaron las características clínicas y la posible existencia de marcadores genéticos de PA inducida por tiopurinas administradas en pacientes con EII⁸. Se reclutaron 303 pacientes con EII y PA por tiopurinas de 172 centros, 48 de ellos con asociación definitiva y 195 probable. La media de consumo de tiopurinas antes de la PA fue de 19 días (IC del 95%, 17-21). La mayor parte de casos fue leve, con solamente 5 casos con fallo orgánico, que fue de solo un órgano. Tomando pacientes de EII sin PA como control se realizó un estudio genético y se encontró una asociación entre PA por tiopurinas y la región MHC clase II (OR: 3). El genotipo TPMT no se asoció a PA.

El pancreas divisum es una malformación congénita que afecta al 7% de la población. El pancreas divisum se asocia a pequeño conducto pancreático en la zona de cabeza de páncreas que drena junto al colédoco por la papila mayor, y un conducto dorsal que viaja a lo largo de cuerpo y cola de páncreas y desemboca en la papila menor. Así, si hay una obstrucción de la papila mayor por una litiasis biliar, solo queda obstruida una zona pequeña del páncreas (parte de cabeza y proceso uncinado). ¿Protege el pancreas divisum del desarrollo de PA de origen biliar? Un grupo francés describe una serie de 65 pacientes con PA⁹. La frecuencia de pancreas divisum en PA biliar fue de un 3%, comparado con un 7-46% en otras etiologías. Así, sugieren que si tenemos dudas sobre la etiología de la PA, el hallazgo de pancreas divisum va en contra de un origen biliar.

Complicaciones locales

En 2013 se publicó la revisión de la clasificación de Atlanta¹⁰, lo que supone un esfuerzo internacional para actualizar las definiciones de complicaciones locales, sistémicas y gravedad de la PA; por ello es un artículo de lectura obligada. Con las definiciones anteriores de complicaciones locales (la clasificación de Atlanta de 1993¹¹) se había descrito, en 2006, una concordancia interobservador baja entre radiólogos¹². Más tarde, en 2008, se propuso por un grupo de autores internacional un sistema de descripción de hallazgos morfológicos en PA denominado PANCODE (fig. 1)¹³ y se comprobó que tenía una concordancia interobservador buena. Se presentó en la DDW 2014 un estudio internacional en el que se adaptaba el PANCODE a las nuevas definiciones de colecciones de la clasificación de Atlanta revisada y se valoraba la variabilidad interobservador¹⁴. Se incluyeron en el estudio 15 cirujanos, 8 gastroenterólogos y 14 radiólogos. Se decidió incluir no solo a expertos en PA, sino también a profesionales más generalistas, no enfocados en esta fasci-

Extent of PANcreatic Nonenhancement:

none
 <30%
 30-50%
 >50%

Is there a COLLECTION? (= any fluid more than 'fat stranding')

yes
 no

If 'yes', please choose one DESCRIPTION per question:

Relation with pancreas:

intrapancreatic only
 intrapancreatic and adjacent to pancreas
 only adjacent to pancreas (no parenchymal perfusion defect)
 separate

Encapsulation:

complete
 partial
 none

Content:

homogeneous
 heterogeneous (including fat, hemorrhage, loculation and septa)

Mass effect (= displacement of adjacent structures: vessels, organs etc.):

yes
 no

Shape:

round or oval
 irregular

Loculated gas bubbles:

yes
 no

Air-fluid level:

yes
 no

Figura 1 Sistema PANCODE. Tomada de referencia 13.

nante enfermedad (grupo de no expertos compuesto por 18 participantes en el estudio). Evaluaron 55 TC de pacientes con PA con predicción de gravedad. La concordancia interobservador (tanto expertos como no expertos) en PANCODE fue buena a excelente ($\kappa > 0,7$) en las definiciones de necrosis parenquimatosa (falta de realce pancreático), relación con el páncreas, encapsulamiento, contenido, efecto masa, forma, burbujas de aire loculadas, nivel gas-fluido y traducción de PANCODE a la clasificación de Atlanta revisada: tipo de PA y colección peripancreática. Solo se encontraron diferencias significativas entre expertos y no expertos en los términos relación con el páncreas y forma. Este estudio valida el sistema PANCODE de describir hallazgos radiológicos de PA. Es una pena que este sistema no se integrara en la revisión de la clasificación de Atlanta.

Los pacientes con PA localmente catastróficas (necrosis pancreática extensa con mala evolución) están expuestos a infecciones fúngicas de la necrosis: antibioterapia de amplio espectro prolongada, drenajes que ponen en contacto la necrosis con la piel o el tubo digestivo, deterioro de la inmunidad por el síndrome de respuesta antiinflamatoria que ocurre tras el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), etc. La historia natural de las infecciones fúngicas en PA no está clara y se asocian a una morbilidad significativa¹⁵. Un estudio estadounidense abordaba los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas en PA¹⁶. Se revisaron 479 pacientes de un centro ingresados entre 1985 y 2009 (excluidos traslados de otros centros). De todos ellos, 17 tuvieron una infección intraabdominal fúngi-

ca, 3 de los cuales murieron. El microorganismo más aislado fue *Candida albicans*, seguido de *Candida tropicalis* y *Candida krusei*. Los pacientes con infección intraabdominal fúngica recibieron previamente con mayor frecuencia antibioterapia profiláctica, nutrición parenteral total en la primera semana de ingreso y, con mayor frecuencia, se les había detectado necrosis en TC realizada durante la primera semana de ingreso. En el análisis multivariante, el uso de antibioterapia profiláctica fue el factor predictivo independiente más potente (OR: 1,6).

Historia natural y su predicción

El secuestro de fluidos es un evento importante en la PA. Mientras que pacientes con enfermedad muy leve pueden no tener balances hídricos positivos, hay pacientes, particularmente con enfermedad grave, que pueden secuestrar litros de fluidos en los primeros días de evolución. En un estudio de un centro español y otro de Estados Unidos se describió el fenómeno de secuestro de fluidos y su predicción en PA¹⁷. En un estudio del Johns Hopkins Hospital se estudió el secuestro de fluidos en 214 pacientes con PA¹⁸. Se pudieron validar como predictores de secuestro de fluidos las variables edad joven, etiología alcohólica y criterios de SIRS en urgencias. También se constató la peor evolución de los pacientes con mayor secuestro de fluidos.

Clásicamente se afirmaba que la mayor causa de mortalidad en la PA es la infección de necrosis pancreática, pero los estudios en los que se basa este aserto tienen una importante proporción de pacientes trasladados de otros centros; hay un sesgo de selección. En un estudio de la Mayo Clinic se investigó la causa y el momento de la muerte en el contexto de una PA en 910 pacientes consecutivos no trasladados de otros centros¹⁹. La mortalidad global fue de 25 (2,7%) pacientes, de los cuales en 20 de ellos (80% de la mortalidad) ocurrió en las primeras 2 semanas de ingreso, con 6 pacientes (24% del global de no supervivientes) que fallecieron en los primeros 3 días de ingreso (PA *fulminante*). En 18 de los 20 casos de muerte en las primeras 2 semanas hubo fallo orgánico persistente. La infección de necrosis pancreática fue rara en los pacientes fallecidos (6,7%).

El manejo de la PA ha cambiado significativamente en los últimos años. Un estudio indio investigó las diferencias en la mortalidad por PA entre los años 1997 y 2013 (1.333 pacientes de un solo centro)²⁰. Se constató un aumento de la proporción de pacientes con PA grave, a costa de una mayor incidencia de fallo orgánico e infección de necrosis pancreática; sin embargo, la mortalidad ajustada por presencia de fallo orgánico decreció significativamente. No obstante, la validez externa de este estudio está comprometida por una alta proporción de pacientes transferidos desde otros centros.

Hay pocos datos poblacionales sobre la evolución de los pacientes que sufren un primer episodio de PA. Un grupo sueco realizó un estudio poblacional en un área de 250.000 habitantes²¹. Se seleccionaron 516 casos de primer episodio de PA. El 26% de ellos tuvo 1 o más recurrencias, que fueron más frecuentes en pacientes alcohólicos (el 46 frente al 19-27% de otras etiologías), pero más precoces tras PA biliar (mediana de 1,9 frente a 9,1-11,6 meses en otras etiologías). Se constató que en menos de la mitad de los pacien-

tes con PA biliar se realizó colecistectomía durante el ingreso. El desarrollo de pancreatitis crónica sucedió en el 19,2% de los pacientes alcohólicos, en ninguno con PA biliar, en el 7,4% de las idiopáticas y en el 7,4% de otras etiologías. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de pancreatitis crónica fue de 1 año, aproximadamente. Se encontró una relación entre PA grave y desarrollo de pancreatitis recurrente y crónica, y entre tabaquismo y pancreatitis crónica.

El efecto del alcohol y el tabaco en la evolución de la PA se abordó en un estudio del grupo de Pittsburgh²². La etiología alcohólica se ha relacionado con un mayor riesgo de necrosis pancreática²³ y con mayor frecuencia de recidiva y paso a pancreatitis crónica²¹. También se ha descrito un mayor riesgo de PA, PAR y pancreatitis crónica en fumadores. En 222 pacientes con un primer episodio de PA se estudió de forma prospectiva la relación entre alcohol y tabaco en la historia natural de esta enfermedad. En un análisis multivariante, la etiología alcohólica se asoció a mayor frecuencia de necrosis (OR: 3,29) y fallo orgánico (OR: 4,5). También se asoció a fallo orgánico un IMC >30 (OR: 2,63) y el sexo masculino (OR: 3,17). El tabaco no se asoció a mayor frecuencia de complicaciones durante el ingreso.

Tratamiento

La vitamina D es una hormona importante que, como sabemos, tiene un papel central en el metabolismo del calcio y del tejido óseo. En un estudio publicado en forma de *abstract* (DDW 2013)²⁴, un grupo indio describe que los pacientes con déficit de vitamina D tienen una incidencia aumentada de fallo orgánico persistente en PA. Este mismo grupo presentó un estudio en la DDW 2014, prospectivo, en el que se describe el resultado de dar suplementos de vitamina D a pacientes con PA y déficit de esta hormona²⁵. Ochenta y siete pacientes con PA y déficit de vitamina D se incluyeron en este estudio. Los valores séricos de vitamina D se midieron al ingreso y los pacientes con déficit recibieron esta hormona vía intramuscular. Se usó como grupo control una cohorte histórica de 30 pacientes emparejados por variables demográficas y perfil clínico, también con PA y déficit de vitamina D, que no recibieron tratamiento. El grupo control desarrolló fallo orgánico persistente en un 83,3% de los casos, frente a un 62,1% en el caso de pacientes suplementados con vitamina D ($p < 0,05$). La mortalidad fue del 16,6 frente al 5,8% (no significativo). El estudio justifica la realización de un ensayo clínico aleatorizado en el futuro ante estos prometedores resultados, aunque su diseño, usando controles históricos, es deficiente.

En las últimas décadas ha quedado claro que la nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (SNY) es mejor que la nutrición parenteral como forma de alimentar a pacientes con PA con predicción de gravedad²⁶, pero ¿realmente es necesario colocar una SNY o es suficiente con una nutrición por sonda nasogástrica (SNG)? La colocación de una sonda a yeyuno es compleja. En varios estudios no se encontraron diferencias entre ambas rutas^{27,28}. Se presentaron los resultados preliminares de un estudio estadounidense multicéntrico liderado por el grupo de Pittsburgh, en el que se compara la nutrición por SNG frente a la SNY en pacientes con PA grave (fallo multiorgánico y/o SIRS persistente, y/o necrosis pancreática

> 30%, y/o predicción de gravedad por APACHE II o criterios de Ranson)²⁹. Con un cálculo muestral de 135 pacientes, solo se consiguieron aleatorizar 26 en un período de 5 años (12 en el grupo de SNG y 14 en el de SNY). Así, no se consiguió suficiente muestra para valorar las diferencias entre ambas rutas, pero se pudo constatar que en 6 pacientes (54,5%) en el grupo de SNG no se consiguió administrar la nutrición a suficiente velocidad y tuvieron que cambiar a nutrición por SNY; así, la cantidad de nutrición administrada por SNY fue mayor. En 2 (14,3%) pacientes con SNY ocurrieron efectos adversos (parada cardiorrespiratoria). Dos pacientes fallecieron en el grupo de SNY por fallo orgánico progresivo y síndrome compartimental abdominal.

Actualmente, no se ha descrito ningún tratamiento específico que modifique la historia natural de la PA. De este modo, en las guías de práctica clínica y revisiones sobre el manejo de esta enfermedad se recalca el papel del tratamiento de soporte y, dentro de este, el de la fluidoterapia agresiva³⁰. Pero en los últimos tiempos varios estudios han puesto en duda que una fluidoterapia agresiva precoz mejore el curso clínico de la enfermedad, sugiriendo que incluso puede ser perjudicial³¹⁻³⁴. El problema es que es difícil interpretar algunos de estos estudios. Muchos de ellos evalúan la relación entre fluidoterapia en las primeras 24 a 72 h de ingreso con el curso de la enfermedad^{31,33,35}. En ese período, los pacientes con PA grave tienen un importante secuestro de fluidos¹⁷: las complicaciones locales se asocian a acúmulo de líquido en retroperitoneo y el SRIS se asocia a pérdida de líquido al exterior (taquipnea, sudor en el contexto de fiebre)³⁶, a lo que se une el secuestro intestinal de líquido en el contexto de íleo paralítico, pérdidas por vómitos, etc. Al tener mayor secuestro de líquidos los pacientes con enfermedad más grave, estos reciben mayor fluidoterapia intravenosa, ya que se inestabilizan (hipotensión, elevación de creatinina, urea y/o hematocrito, oligoanuria, etc.). Así puede ocurrir un sesgo de causa inversa: puede parecer que dar más fluidos se asocia a peor evolución, pero en realidad es al contrario, pacientes más graves reciben más fluidos³⁶. Por otro lado ¿tiene efectos en la morbimortalidad de la PA la fluidoterapia más allá de las primeras horas de evolución? Para intentar evitar el sesgo de causa inversa y valorar el efecto de la fluidoterapia verdaderamente precoz se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico que incluía un centro español y 3 estadounidenses, con un total de 1.010 pacientes, que analizaba el efecto de la fluidoterapia en urgencias en la PA³⁷. De acuerdo con los terciles de administración de fluidos en urgencias (primeras 4 h desde la llegada al hospital, en el momento precoz en el que el secuestro todavía es poco aparente) se analizaron 3 grupos: el de referencia, el de fluidoterapia no agresiva (< 500 ml), el de fluidoterapia moderadamente agresiva (500-1.000 ml) y agresiva (> 1.000 ml). En el análisis multivariante (introduciendo en el modelo edad, etiología, centro de origen, presencia de criterios SIRS, hematocrito > 44% y nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dl), la administración moderada de fluidos (500-1.000 ml) en urgencias se asoció de forma significativa e independiente a una menor incidencia de SIRS persistente y de complicaciones locales, a menor necesidad de soporte nutricional y de tratamiento invasivo (también en el caso de fluidoterapia agresiva para esta variable) y a una tendencia no significativa a menor mortalidad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, Van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010; 39:1185-90.
2. Easler JJ, Kilian SJ, Kushnir VM, Maxwell J, Fowler KJ, Murad F, et al. Idiopathic recurrent acute pancreatitis (IRAP) and diminished parenchymal radiodensity on interval non-contrast CT scan (NCT). Is increased intraparenchymal pancreatic fat (IPF) content associated with iRAP? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-620.
3. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1697-704.
4. SAFEGUARD PROJECT. Disponible en: <http://www.safeguard-diabetes.org/>
5. Masclee G, Leal I, Rijnbeek PR, Trifiro G, Sammon CJ, Bezemer I, et al. Comparison of incidence rates of acute pancreatitis and pancreatic cancer among the general population and type 2 diabetes mellitus patients between different databases in the SAFEGUARD project. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-24.
6. Bertilsson S, Kalaitzakis E. Use of pancreatitis-associated drugs is very common in patients with acute pancreatitis but is not related to pancreatitis etiology, severity or recurrence: a 10-year population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2014; 146 Suppl 1:S-95.
7. Stobaugh DJ, Samo S, Deepak P, Ehrenpreis ED. Risk of pancreatitis with tumor necrosis factor-alpha inhibitors among inflammatory bowel disease patients: an analysis of the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-583-4.
8. Heap GA, Singh A, Bewshea CM, Weedon M, Dubois P, Andrews JM, et al. Thiopurine induced pancreatitis in inflammatory bowel disease: clinical features and genetic determinants. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-2.
9. Stan-luga R, Bertin C, Vullierme M-P, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P, et al. Pancreas divisum (PD), a protective factor against biliary acute pancreatitis (AP)? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-625.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11.
11. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128:586-90.
12. Besselink MG, Van Santvoort HC, Bollen TL, Van Leeuwen MS, Lameris JS, Van der Jagt EJ, et al. Describing computed tomography findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta classification: an interobserver agreement study. *Pancreas*. 2006;33:331-5.
13. Van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, Banks PA, Boermeester MA, Van Eijck CH, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: an international interobserver agreement study. *Int J Pancreatol*. 2008;8:593-9.
14. Bouwense SA, Van Brunschot S, Van Santvoort HC, Besselink M, Bollen TL, Bakker OJ, et al. Describing peripancreatic collections according to the 2013 Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: an international interobserver agreement study using the PANCODE system. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-94.
15. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1188-92.
16. Gardner TB, Gordon SR. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-623.
17. De-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:997-1002.
18. Faghieh M, Afghani E, Sinha A, Law JK, Khashab M, Lennon AM, et al. Early predictors and outcomes of increased fluid sequestration in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-623.
19. Yang AL, Vege SS. When, why and how do patients with acute pancreatitis die? A large experience of 910 direct (not transfer), consecutive admissions in recent years. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-622.
20. Agarwal S, George J, Vadiraja PK, Dhingra R, Shalimar, Garg PK. Time trends show a reduction in organ failure adjusted mortality due to acute pancreatitis despite increasing severity of illness over a 16-year period. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-622-3.
21. Bertilsson S, Kalaitzakis E. Natural history of acute pancreatitis: results of a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-137.
22. Easler JJ, Nawaz H, Yadav D, Koutroumpakis E, Whitcomb DC, Papachristou GI. Patterns of alcohol and tobacco use in a prospective cohort: alcohol is associated with organ failure and necrosis in sentinel acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014; 146 Suppl 1:S-620.
23. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2605-10.
24. Bhasin DK, Chalapathi R, Rana SS, Sharma R, Sharma V, Sachdeva N, et al. Effects of vitamin D deficiency in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-276.
25. Sharma V, Sharma R, Rana SS, Chaudhary V, Bhasin DK. Impact of vitamin D supplementation on the course, severity, complications and outcome of patients of acute pancreatitis with vitamin D deficiency. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-95.
26. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002837.
27. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:432-9.
28. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:431-4.
29. O'Keefe SJ, Whitcomb DC, Cote GA. Study of Nutrition in Acute Pancreatitis (SNAP): a randomized, multicenter, clinical trial of nasogastric vs. distal jejunal feeding. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-800.
30. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400-15; 16.
31. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in

- the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr.* 2006;25:497-504.
32. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J.* 2009;122:169-73.
 33. De-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Paya J, López-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am. J Gastroenterol.* 2011;106:1843-50.
 34. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J.* 2010;123:1639-44.
 35. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:705-9.
 36. De-Madaria E, Martínez J, Pérez-Mateo M. The dynamic nature of fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:95-6; author reply, 6.
 37. De-Madaria E, Faghieh M, Rey-Riveiro M, Afghani E, Acevedo-Piedra NG, Sinha A, et al. A multicenter study of early administration of intravenous fluid bolus and outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2014;146 Suppl 1:S-94-5.