

Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda

Conferencia de Consenso

Salvador Navarro^a, Joaquín Amador^b, Lidia Argüello^c, Carmen Ayuso^d, Jaume Boadas^e, Gonzalo de las Heras^f, Antonio Farré^g, Laureano Fernández-Cruz^h, Angels Ginésⁱ, Luisa Guarnerⁱ, Antonio López Serrano^k, Josep Llach^l, Félix Lluis^l, Enrique de Madaria^m, Juan Martínezⁿ, Raúl Mato^o, Xavier Molero^l, Lluís Oms^o, Miguel Pérez-Mateo^m y Eva Vaquero^a

^aServicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Terrassa. Barcelona. España.

^cSección de Endoscopia. Hospital La Fe. Valencia. España.

^dServicio de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^eServicio de Gastroenterología. Hospital de Terrassa. Barcelona. España.

^fServicio de Gastroenterología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^gServicio de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

^hServicio de Cirugía. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona. España.

ⁱSección de Endoscopia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^jServicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^kServicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari Dr. Peset. Valencia. España.

^lServicio de Cirugía. Hospital General Universitario. Alicante. España.

^mServicio de Gastroenterología. Hospital General Universitario. Alicante. España.

ⁿSección de Endoscopia. Hospital General Universitario. Alicante. España.

^oServicio de Cirugía. Hospital de Terrassa. Barcelona. España.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de la pancreatitis aguda (PA) parece haberse incrementado notablemente en los últimos años y en la mayoría de las series se encuentra entre 5 y 11 casos por 100.000 habitantes y año. Esta incidencia muestra amplias variaciones de unos países a otros, e incluso, dentro de un mismo país, según el área considerada. Tales diferencias pueden estar influidas por falta de uniformidad en los criterios diagnósticos, por el interés puesto en su identificación, así como por la distinta incidencia de los factores etiológicos en las poblaciones de referencia. La media de edad de presentación de la población afectada es de alrededor de 55 años, y en la mayoría de los casos se encuentra entre los 30 y los 70 años. No obstante, puede observarse a cualquier edad aunque es rara en la infancia. En el simposio celebrado en Atlanta en 1992 se estableció un sistema de clasificación clinicopatológica para la PA¹. El objetivo fue establecer estándares internacionales de definiciones de esta enfermedad y de sus complicaciones,

haciendo posible unos criterios uniformes que permitieran la selección de pacientes para su inclusión en posibles ensayos prospectivos.

En este simposio se consideraron dos tipos de PA: la intersticial, que afecta al 85% de los pacientes, y la necrosante, que incluye el 15% restante²⁻¹⁰. De estos últimos, el 33% presenta infección de la necrosis^{6,7,11-23}.

Aproximadamente el 10% de la PA intersticial presenta fallo orgánico, generalmente transitorio y con una tasa de mortalidad casi inexistente. Sin embargo, la prevalencia media de fallo orgánico en la PA necrosante es del 54%^{5,7,19,21,24-27}, y es más elevada en la necrosis infectada (34-89%) que en la necrosis estéril (45-73%)^{7,13,28,29}.

La mortalidad en ausencia de fallo orgánico es ilusoria^{5-7,13}, pero en caso de fallo orgánico único es del 3%^{7,13,30} y, si es multiorgánico, del 47%^{6,7,13,19,30-32}. La mortalidad debida a esta causa suele presentarse dentro de las primeras 2 semanas, mientras que si es provocada por la infección de la necrosis o por complicaciones de la necrosis estéril se produce después de transcurrido este período. Por todas estas razones, la PA constituye un importante problema de salud, ya que afecta a un elevado núcleo de población y un determinado porcentaje ve amenazada su vida.

Las medidas terapéuticas para combatir esta elevada mortalidad son variadas y son permanente motivo de controversia, ya que no hay unos criterios bien establecidos para este fin.

Correspondencia: Dr. S. Navarro.

Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives

i Metabòliques. Hospital Clínic.

Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Correo electrónico: snavarro@clinic.ub.es

Recibido el 6-11-2007; aceptado para su publicación el 7-11-2007.

Este hecho viene apoyado por la abundante literatura científica dedicada específicamente al estudio del aspecto terapéutico de esta entidad, constituida por más de 6.000 artículos recogidos en la base PubMed en los últimos 20 años, que reportan resultados, conclusiones y recomendaciones frecuentemente discordantes e incluso contradictorias. Un análisis crítico de la bibliografía disponible debe permitir resolver, al menos parcialmente, la controversia existente.

La relevancia sanitaria y el debate científico son los motivos que justifican la presente Conferencia de Consenso sobre «Recomendaciones para el tratamiento de la pancreatitis aguda».

OBJETIVO

El objetivo de esta conferencia de consenso es presentar unas recomendaciones de actuación terapéutica para los profesionales médicos que deben atender a pacientes afectados de PA.

METODOLOGÍA

La metodología aplicada es una modificación de las Consensus Development Conferences (CDC)³³. Los apartados clave de la conferencia son, por este orden, el panel de expertos, las preguntas suscitadas y la agenda. Diversos miembros de la Unidad de Páncreas del Institut de Malalties Digestives i Metabòliques del Hospital

Clínic de Barcelona fueron los responsables de la planificación y la conducción de la logística de la conferencia de consenso.

Selección del panel de expertos

Los miembros del panel de expertos fueron seleccionados entre facultativos de diversas especialidades con relevancia en el manejo diagnóstico y terapéutico de la PA (gastroenterólogos, cirujanos, endoscopistas, radiólogos e intensivistas). La selección se basó fundamentalmente en criterios de experiencia clínica e investigadora en el tema objeto de consenso, de experiencia en metodología, estadística y revisión sistemática de la literatura médica, además de considerar el prestigio nacional de cada uno de los expertos en el ámbito de su especialidad. Finalmente, el panel quedó constituido por 20 expertos (10 gastroenterólogos, 4 cirujanos, 4 endoscopistas, un radiólogo y un intensivista). Ninguno de los panelistas tenía interés personal, ya fuera de promoción o económico, que pudiera sesgar su posicionamiento ante ninguno de los aspectos tratados. Con el fin de evitar sesgos de opinión, la identidad de los miembros del panel se mantuvo oculta hasta las últimas fases de la conferencia de consenso, de forma que cada uno de los miembros desconocía la identidad de los restantes.

Selección de las preguntas

La agenda de la conferencia de consenso giró en torno a una serie de preguntas clave sobre distintos aspectos terapéuticos de la PA. Dichas preguntas fueron seleccionadas tras incluir la opinión y las sugerencias de los diferentes miembros del panel de expertos sobre una propuesta inicial realizada por los coordinadores de la conferencia. Como concepto para la selección de las preguntas, debía haber la información científica suficiente, directa o indirecta, para su contestación o discusión; el enunciado debía ser directo y conciso, y debía evitarse la búsqueda de respuestas subjetivas. Finalmente, se seleccionaron 31 preguntas que incluían diferentes aspectos de actuación terapéutica.

Distribución de las preguntas a los miembros del panel

Las preguntas a los panelistas se distribuyeron según la experiencia de cada uno de ellos en los distintos aspectos diagnósticos y terapéuticos de la PA. Se siguió como criterio que cada pregunta fuera contestada por al menos 3 panelistas. Las preguntas consideradas a priori como más controvertidas fueron contestadas por hasta 6 panelistas. La respuesta a cada una de las preguntas debía realizarse en función de la evidencia científica disponible, por lo que debían basarse en la revisión sistemática de la literatura médica. Finalmente, los panelistas emitían unas recomendaciones según una escala empleada homogéneamente por todos ellos (tabla I). De este modo, el grado de

TABLA 1. Grados de recomendación utilizados en el estudio

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	1b	Ensayo clínico aleatorizado individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2c	Investigación de resultados de salud, estudios ecológicos
C	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección)
	3b	Estudios de casos y controles individuales
	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

evidencia científica que sustenta las diferentes afirmaciones se basa en la clasificación propuesta por el Center for Evidence-Based Medicine de Oxford (www.cebm.net), utilizada en las Guías de Práctica Clínica en Gastroenterología (www.guiasgastro.doyma.es) elaboradas por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y el Centro Cochrane Iberoamericano.

Elaboración del texto de consenso

La integración de las diferentes respuestas dadas por los panelistas a las distintas preguntas constituyó el primer borrador de texto de consenso. Este borrador, que incluía la respuesta a las preguntas, fue distribuido en su totalidad a cada uno de los panelistas, de forma que cada uno de ellos tuvo la opción de participar en la redacción final de las respuestas. Cualquier nueva aportación al texto debía estar basada, en la medida de lo posible, en la evidencia científica. La inclusión de estas nuevas aportaciones al borrador dio como resultado el texto de la conferencia de consenso.

Conferencia de consenso

Los panelistas fueron citados por primera vez a una reunión conjunta el día anterior a la conferencia de consenso. Hasta ese momento se había mantenido en el anonimato para cada panelista la identidad de los restantes. En esa reunión se expuso por parte de los coordinadores de la conferencia el proceso y el procedimiento de la conferencia de consenso. En sesión conjunta, se discutieron cada una de las preguntas y se elaboró así el texto de consenso. La conferencia de consenso consistió en la presentación pública de la evidencia científica existente en cada uno de los aspectos clave del tratamiento de la PA. Al día siguiente, el consenso alcanzado por los expertos fue presentado en la sesión plenaria, para discusión, durante la X Reunión del Club Español Biliopancreático que tuvo lugar en Santander los días 28 y 29 de septiembre. A esta reunión asistieron especialistas de todo el territorio nacional. Los comentarios realizados por los asistentes a esa sesión fueron tenidos en consideración para la redacción del documento final de consenso.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Predicción de gravedad

La identificación de pacientes con elevado riesgo para desarrollar una PA grave es crucial ya que de esto se derivará una estrecha vigilancia y una posible intervención. No hay un método de predicción de gravedad que sea perfecto; ninguno de ellos es capaz de detectar la totalidad de pacientes que van a desarrollar una complicación y, a su vez, no todos los procesos clasificados ini-

TABLA II. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Definido por 2 o más de los siguientes criterios:
Pulso > 90 pulsaciones/min
Frecuencia respiratoria > 20/min o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
Temperatura rectal < 36 °C o > 38 °C
Recuento de glóbulos blancos < 4.000 o > 12.000/ μl

cialmente de graves van a comportarse como tales. Se han descrito una serie de criterios objetivos y de datos de laboratorio para estratificar a los pacientes según su gravedad, de entre los cuales se destacan los más utilizados:

Evaluación clínica

La estimación del pronóstico de una PA puede realizarse mediante el juicio clínico de un especialista experimentado. Los factores a través de los cuales puede ser calibrada la gravedad son variables pero cabe destacar los siguientes: edad, enfermedades médicas o quirúrgicas asociadas, signos vitales, débito urinario, índice de masa corporal (IMC), signos de irritación peritoneal, equimosis en los flancos y la región periumbilical, estudios radiológicos y datos analíticos (saturación arterial de oxígeno [O_2] mediante pulsioximetría, recuento de leucocitos y plaquetas, hematocrito, urea, creatinina y calcio en sangre). El desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (tabla II)³⁴, caracterizado por taquicardia, taquipnea, hipocapnia, hipertermia/hipotermia y leucocitosis o leucopenia son datos que puede reconocer un clínico experimentado. Los pacientes que presentaron SRIS al ingreso y que persistió durante la hospitalización tuvieron mayor frecuencia de fallo orgánico y una mortalidad del 25%³⁵. La capacidad predictiva del juicio clínico al ingreso tiene una sensibilidad del 39%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo (VPP) del 66% y un valor predictivo negativo (VPN) del 82%. A las 48 h la precisión diagnóstica es similar a la de otros sistemas³⁶.

Criterios de Ranson y de Glasgow

Han sido utilizados durante muchos años para clasificar la gravedad de los pacientes. Estos sistemas tienen el inconveniente de que requieren 48 h para una valoración completa. Diversos estudios demuestran que su sensibilidad para predecir un mal pronóstico oscila entre el 70 y el 80%³⁷⁻⁴⁰. Un metaanálisis respecto a los criterios de Ranson, que incluía 19 estudios⁴¹, y otro referido a los criterios de Glasgow⁴² consideran que ambos tienen escaso valor predictivo.

Criterios APACHE II

El sistema APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) fue desarrollado inicialmente para valorar la gravedad de enfermedades susceptibles de precisar cuidados intensivos, y posteriormente se ha utilizado y recomendado para calibrar la gravedad en

la PA. De acuerdo con la clasificación de Atlanta de 1992, una puntuación superior a 8 es indicativa de PA grave¹. El sistema APACHE II incluye 12 variables fisiológicas (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, oximetría, pH arterial, potasio, sodio, creatinina, hematocrito, recuento de leucocitos y nivel de conciencia según la escala de Glasgow), edad y estado de salud previo. Se considera un sistema útil para valorar la gravedad en el momento del ingreso hospitalario (primeras 24 h)^{43,44}. Su cálculo diario permite hacer un seguimiento del curso de la pancreatitis. Sin embargo, su utilidad diagnóstica para predecir la evolución de la enfermedad ha sido cuestionada, debido a su bajo VPP (54%)^{36,44,45}. La obesidad (IMC ≥ 30) es también un factor de riesgo para desarrollar una PA grave. En un metaanálisis de 5 estudios, con un total de 739 pacientes, se halló que la obesidad era un factor de riesgo para la aparición de complicaciones sistémicas y locales, y también, para la mortalidad⁴⁶. La incorporación de la obesidad al sistema APACHE (APACHE-O) ha incrementado por una parte la capacidad de predicción de la gravedad⁴⁷ aunque por otra se ha observado que no es superior al sistema APACHE-II⁴⁸.

Diagnóstico por la imagen: tomografía computarizada abdominal

La necrosis pancreática es un factor pronóstico negativo y como tal está incluida en los criterios de gravedad de la clasificación de Atlanta¹. Balthazar et al^{49,50} elaboraron un sistema de gradación basado en la realización de una tomografía computarizada (TC), que puede ser completaada con la administración de contraste intravenoso, y que es capaz de constatar la presencia de pancreatitis con o sin necrosis y la extensión de ésta, lo cual permite calcular un índice de gravedad^{51,52}. La extensión de la necrosis es uno de los factores importantes del índice de gravedad; los pacientes con un índice superior a 5 tuvieron 8 veces más probabilidades de fallecer en el curso de la PA, 17 veces más de tener una estancia hospitalaria prolongada y 10 veces más de precisar necrosectomía⁵³ (tabla III). Dado que, con frecuencia, la presencia de necrosis no se hace evidente en el estadio precoz de la PA, se recomienda realizar la TC después de iniciar el tratamiento. Una TC entre los días 4 y 10 tras el inicio de la enfermedad permite el diagnóstico de necrosis en casi el 100% de los pacientes^{52,54,55}. No obstante, otros estudios han demostrado que la TC con contraste es útil para valorar la gravedad de la PA realizada en las primeras 36-48 h^{56,57}. Una indicación razonable es su realización en pacientes con evidente incremento de gravedad clínica. En ocasiones la resonancia magnética (RM) puede sustituir a la TC, ya que evita el uso de contrastes yodados y elimina el problema de las radiaciones que reciben estos pacientes sometidos a repetidas exploraciones radiológicas. No obstante, la RM es una técnica menos disponible, que requiere la colaboración del paciente y, en el caso de enfermos graves, monitorizados y con aditamen-

tos ferromagnéticos, es de más difícil manejo. Por ello, la TC sigue teniendo un papel fundamental en esta enfermedad.

Fallo orgánico

La presencia de fallo orgánico no es realmente un sistema predictivo, pero si un marcador de enfermedad grave. Viene recogido en la clasificación de Atlanta como shock, insuficiencia pulmonar, fallo renal y sangrado gastrointestinal¹. Estudios posteriores han puesto de relieve que no tiene tanto valor pronóstico la presencia puntual de fallo orgánico, sino su persistencia o progresión en el tiempo^{58,59} y la aparición de fallo multiorgánico en contraposición a fallo de un solo órgano⁷. Un subgrupo de pacientes con pronóstico especialmente adverso son los que se presentan al ingreso con fallo orgánico: PA grave precoz. Se han descrito mortalidades de más del 40% en estos pacientes⁷. El fallo orgánico puede ser cuantificado mediante diversos sistemas, entre los cuales destacan el modificado de Marshall⁶⁰ y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)⁶¹.

Datos de laboratorio: proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Su precisión como factor pronóstico en la PA a las 48 h es elevada⁶². Valores superiores a 150 mg/l alcanzan una sensibilidad del 80%, con una especificidad del 76%, un VPP del 76% y un VPN del 86% en el pronóstico de una PA grave³⁶. La determinación de PCR al ingreso no tiene valor predictivo³⁵.

Hematocrito

En la PA grave la hemoconcentración se produce cuando hay pérdidas masivas a un tercer espacio. En un estudio de cohortes prospectivo²⁶ se observó que un hematocrito al ingreso de más del 44% e imposibilidad para disminuirlo a las 24 h eran buenos indicadores de necrosis pancreática y predictores de fallo orgánico. El VPN del hematocrito a las 24 h fue muy elevado para la pancreatitis necrosante y el fallo orgánico. En otros estudios las conclusiones han sido controvertidas. Algunos estu-

TABLA III. Criterios de gravedad de Balthazar

Grado de lesión por tomografía computarizada	Puntuación	Grado de necrosis	Puntuación
A. Normal	0	0%	0
B. Agrandamiento difuso del páncreas	1	< 30%	2
C. Anomalías intrínsecas del páncreas asociadas a cambios del tejido peripancreático	2	30-50%	4
D. Presencia de una colección mal definida	3	> 50%	6
E. Presencia de 2 o más colecciones líquidas mal definidas	4		

dios han obtenido buenos resultados, como el de Baillargeon et al⁶³, con un corte del valor de 47%. El trabajo de Lankisch et al³ observó que el hematocrito al ingreso tiene la misma sensibilidad y VPN que el obtenido por Ranson o Imrie a las 48 h, pero menor especificidad, VPP y precisión –de forma similar al estudio de Balthazar–, pero no con fallo orgánico o mortalidad. Dado su alto VPN, es posible que no sea aconsejable hacer una TC si hay hemoconcentración, a menos que el paciente no mejore. Remes-Troche et al⁶⁴ siguen detectando un aceptable VPN pero con muchos falsos positivos (enfermedad leve con hematocrito aumentado). En resumen, la ausencia de hemoconcentración al ingreso hace improbable la presencia de necrosis.

Se aconseja realizar la primera estimación de gravedad en el momento del ingreso: APACHE II, hematocrito y presencia de SIRS y fallo orgánico. Posteriormente, se evalúa la respuesta del hematocrito a la fluidoterapia a las 12 y 24 h⁶⁴. El APACHE II puede realizarse diariamente los primeros días de evolución hasta la estabilización del paciente, y ante cambios en la situación clínica. Las escalas de Ranson y Glasgow han sido diseñadas para evaluar únicamente las primeras 48 h de evolución. La PCR ha mostrado su utilidad entre las 48 y las 96 h de evolución. La realización de TC abdominal con contraste con valor pronóstico debe ser demorada en lo posible hasta 72 h de evolución para una adecuada diferenciación de la necrosis pancreática. En los pacientes con un índice de gravedad entre 3 y 10 de la clasificación de Balthazar se recomienda la práctica de una nueva TC si el paciente muestra un empeoramiento clínico o cuando se observa un retroceso en el curso de una evolución favorable^{65,66}.

Recomendación

La combinación de dos o más de los factores pronóstico actualmente disponibles es útil para predecir la gravedad. En las primeras 24 h: impresión clínica, APACHE II o APACHE-O > 8. A las 48 h: criterios de Ranson y Glasgow ≥ 3, PCR > 150 mg/l y hematocrito y su modificación con fluidoterapia. Al cuarto día: TC dinámica con contraste, además de la cuantificación del fallo orgánico en cualquier momento (SOFA o Marshall > 2) (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2a). La persistencia de fallo orgánico durante más de 48 h tiene un alto valor pronóstico (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1b).

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Cuidados de soporte

La temprana instauración de medidas de soporte es de suma importancia en el tratamiento de la PA:

Control de los signos vitales

Todo paciente con PA, incluso los aparentemente leves en el momento del ingreso, deben ser sometidos a un seguimiento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y diuresis cada 4 h durante las primeras 24 h, y determinación del hematocrito cada 8-12 h⁶⁷. Es posible que la medición de la presión venosa central (PVC), incluso la utilización de Swan-Ganz como valor de precarga cardíaca, sea útil en pacientes con una enfermedad crónica, especialmente si hay disfunción cardíaca y/o nefropatía crónica.

Control de la saturación arterial de oxígeno

La hipoxia es una situación frecuente en la PA. Generalmente es de origen multifactorial, ya sea por un aumento de la permeabilidad vascular secundaria a mediadores inflamatorios con trasudación de capilares pulmonares, un aporte incontrolado de volumen en pacientes con una enfermedad cardíaca crónica y un descenso en edema pulmonar, derrame pleural, y la utilización de fármacos analgésicos narcóticos. En estudios experimentales se ha observado que la hipoxemia tiene un efecto semejante a la hipovolemia en el tejido pancreático e intestinal y, por tanto, sería de vital importancia evitarla.

Dos estudios prospectivos han relacionado los valores de $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ en el momento del ingreso con la aparición de complicaciones respiratorias, como atelectasias, infiltrados pulmonares, derrame pleural, y distrés respiratorio^{68,69}.

Por ello los pacientes con PA moderada o grave deben ser controlados mediante pulsioximetría durante las primeras 48-72 h. Una hipoxia persistente y progresiva precisa el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) con la posibilidad de requerir ventilación mecánica. Si la saturación de O_2 es $\leq 95\%$ u otras manifestaciones clínicas sugieren hipoxemia, debe realizarse una gasometría arterial^{67,70}.

Control de la hidratación

Una correcta reposición de líquidos es de suma importancia para prevenir las complicaciones sistémicas. La hipovolemia, causada por pérdidas en un tercer espacio, el vómito, la diaforesis, la fiebre y el aumento de la permeabilidad vascular debida a los mediadores de la inflamación, debe reponerse de forma adecuada y suficiente. La hipovolemia también comporta sufrimiento de un órgano de importancia trascendental en el origen de la sepsis pancreática, como el intestino. El sufrimiento de este órgano lleva a fenómenos de alteración de su permeabilidad como barrera, a la translocación de bacterias y endotoxinas, todo ello con la capacidad de estimular la liberación de mediadores que pueden condicionar alteraciones del óxido nítrico y provocar daño orgánico, especialmente pulmonares.

Una forma indirecta de medir la hipovolemia secundaria a este secuestro líquido es el valor del hematocrito. En un

estudio, los pacientes que presentaron hemoconcentración al ingreso y que su hematocrito aumentaba, debido a una inadecuada reposición de líquidos, después de las primeras 24 h desarrollaron una necrosis pancreática⁷¹. No obstante, en los últimos años, 2 estudios retrospectivos no han confirmado este valor pronóstico del hematocrito^{3,64}. El primero encontraba una relación del hematocrito con la presencia de necrosis y con la gravedad pero no con el desarrollo de fallo orgánico y con la mortalidad³. Sin embargo, el otro no relacionaba el hematocrito al ingreso ni su ausencia a la respuesta a la fluidoterapia a las 24 h con ninguno de estos parámetros⁶⁴. Ha de hacerse un seguimiento de la reposición de líquidos a través de los signos vitales, el débito urinario horario, el control del hematocrito, la función renal y los electrolitos en sangre y orina. La colocación de una vía central para la medida de la PVC es necesaria en los casos graves, especialmente en pacientes que desarrollan fallo cardíaco o síndrome de distrés respiratorio, para determinar la cantidad y la velocidad de la infusión^{70,72}.

Tratamiento analgésico

El dolor es el síntoma más frecuente de la PA y el principal, al menos para el paciente, ya que es la razón por la que consulta en un centro hospitalario. Por ello, su control es uno de los principios básicos del tratamiento. No hay evidencias que indiquen la superioridad de un tipo de analgesia frente a otras. La administración de pírazolonas (metamizol) y/o la de opioides (meperidina, morfina, tramadol, etc.) por vía parenteral son las que se utilizan con mayor frecuencia. La analgesia controlada por el paciente mediante bomba es una buena opción cuando el dolor es particularmente intenso^{3,64,70-73}. No hay evidencias de que la morfina esté contraindicada, y algunos autores la prefieren a la meperidina. Estudios manométricos del esfínter de Oddi han mostrado que sólo dosis elevadas de morfina producen un incremento real de su presión basal⁷⁴. Además, ningún estudio ha demostrado que esta supuesta acción en el esfínter de Oddi tenga influencia en la evolución de la PA. En caso de utilizar analgésicos mayores, se debe ser más exigente en el control de la saturación arterial de O₂. Un estudio con un tamaño muestral pequeño comparó la acción de parches transdérmicos de fentanilo con parches de placebo, ambos asociados a meperidina, y los autores observaron un mejor control del dolor en el grupo de fentanilo⁷⁵. También se ha ensayado la administración epidural de anestésicos locales y opioides. Teóricamente, esta modalidad podría ser muy útil en pacientes graves, ya que permitiría reducir las dosis sistémicas y, como consecuencia de ello, los efectos adversos de los opioides, y aumentar sus efectos beneficiosos, como la mejoría en el intercambio gaseoso y la motilidad intestinal. Algunos estudios experimentales han mostrado que la administración epidural de bupivacaína tiene un efecto beneficioso en la microcirculación pancreática, previniendo la necrosis y el desarrollo de complicaciones sistémicas⁷⁶.

Recomendación

Los cuidados de soporte, con especial énfasis en las medidas de prevención de la hipoxemia y el adecuado aporte de fluidos para mantener la oxigenación de los tejidos, es un factor fundamental en el cuidado de los pacientes con PA. El control mediante pulsioximetría debe mantenerse durante 48-72 h. Si la saturación de O₂ es ≤ 95%, deberá practicarse una gasometría arterial (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4). La administración de analgésicos para el tratamiento del dolor ha demostrado su utilidad. Sin embargo, no hay datos suficientes para recomendar un determinado tipo de analgésico en esta enfermedad (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b). La administración de analgesia por vía epidural puede ser aconsejable en pacientes con PA grave (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

Necesidad de traslado a la UCI

La mortalidad en la PA grave es, en la mayoría de los casos, consecuencia del fallo multiorgánico. Durante las primeras 2 semanas desde el inicio de los síntomas, el riesgo de desarrollar fallo multiorgánico se debe generalmente a una respuesta inflamatoria sistémica. Su persistencia durante más de 48 h durante la primera semana conlleva una mortalidad del 50%^{59,77}. Esta respuesta sistémica inicial puede desarrollarse en ausencia de necrosis pancreática y ocurre habitualmente en ausencia de infección pancreática^{5,78}. El ingreso en la UCI de estos pacientes es esencial para establecer un estricto control clínico y hemodinámico y facilitar medidas de soporte vital. Pasados 14 días desde el inicio de la pancreatitis (por lo general, entre las semanas 3 y 4), el fallo multiorgánico se asocia casi siempre a una infección de la necrosis pancreática⁷⁹. Tras la tercera semana, el 40-70% de los pacientes con pancreatitis necrosante desarrolla una infección del tejido necrótico⁸⁰, lo cual se asocia a una mortalidad por sepsis del 10-50%^{81,82}. Todos los pacientes con un episodio grave deben ser controlados en una UCI⁶⁶. La gravedad de la PA se define por la presencia de fallo orgánico persistente. Se debe considerar el ingreso en la UCI en las siguientes circunstancias:

Fallo orgánico persistente de inicio temprano

Uno de los factores que condicionan un peor pronóstico es el desarrollo de fallo orgánico persistente (> 48 h) durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, en los pacientes en que se soluciona en menos de 48 h, la mortalidad es nula⁷⁷. El fallo orgánico incluye el shock (presión arterial sistólica < 90 mmHg), la insuficiencia respiratoria (PaO₂ < 60 mmHg) y la insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl).

*Pacientes con evidencias clínicas
que predicen el desarrollo de fallo orgánico temprano*

Está indicado el ingreso en la UCI de los pacientes que aunque no hayan desarrollado un fallo orgánico presenten inicialmente riesgo de desarrollarlo dada la gravedad de la pancreatitis durante la primera semana de ingreso. La identificación de estos pacientes se basa en los siguientes factores: *a)* impresión clínica; *b)* sistemas de puntuación que evalúan la inflamación o el fallo multiorgánico; *c)* datos bioquímicos indicadores de respuesta inflamatoria sistémica; *d)* radiografía de tórax, y *e)* obesidad.

1. La impresión clínica de gravedad incluye determinados datos: sed, oliguria, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, agitación, confusión, peritonismo, aumento del hematocrito y falta de mejoría durante las primeras 48 h. Aunque la especificidad de estos datos es muy elevada a la hora de identificar episodios de PA grave, su sensibilidad durante las primeras 48 h es baja, en torno al 40-50%^{83,84}. Por tanto, son necesarias medidas más objetivas para definir la gravedad de la enfermedad.

2. Sistemas de puntuación para graduar la gravedad de la PA. Los criterios de APACHE II, Ranson y Glasgow son los más utilizados durante los primeros días de evolución de la enfermedad. Una puntuación del sistema APACHE II ≥ 8 es indicativa de pancreatitis grave^{1,85}. Los criterios de Ranson identifican 11 signos que pronostican la gravedad de la pancreatitis al cabo de 48 h. Una puntuación ≥ 3 indica que la pancreatitis puede ser grave, y en estos pacientes la mortalidad es del 10%. Los criterios de Glasgow son similares a los de Ranson. Tras 48 h desde el inicio de la pancreatitis, una puntuación de Glasgow ≥ 3 es indicativa de gravedad.

3. Datos bioquímicos. La PCR es uno de los marcadores bioquímicos con mejor valor predictivo. Un valor ≥ 150 mg/l tras 48 h desde el inicio de los síntomas ofrece un valor predictivo de gravedad similar al ofrecido por los criterios de Ranson o Glasgow⁸⁶.

4. Radiografía de tórax. La presencia de derrame pleural durante las primeras 48 h del ingreso hospitalario indica un peor pronóstico⁸⁷.

5. La obesidad (IMC ≥ 30) aumenta el riesgo de gravedad 2-3 veces⁸⁸.

Desarrollo de complicaciones locales

Después de 2 semanas del inicio de los síntomas, la gravedad de la PA suele asociarse a complicaciones locales (infección de la necrosis, absceso y hemorragia). En estos casos debe considerarse la actuación quirúrgica y el control del paciente en una UCI, dado su riesgo vital.

Recomendación

Todos los pacientes con PA grave o signos que lo sugieran deben ser controlados en una UCI (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2a).

Soporte nutricional

El tratamiento de la PA se basa en las medidas de soporte habituales, con algunas modificaciones en función de la gravedad del paciente, como el apoyo nutricional. En los pacientes con pancreatitis leve, el dolor abdominal suele ceder rápidamente, y toleran la ingesta por vía oral en un plazo de 3-7 días⁸⁹, con una mínima repercusión en el estado nutricional. Además, en un estudio publicado por Sax et al⁹⁰, en el que la mayoría de los pacientes incluidos presentó una pancreatitis leve, el uso de la nutrición parenteral (NP) iniciada dentro de las primeras 24 h desde el ingreso hospitalario no aportó ningún beneficio frente al tratamiento de soporte habitual, y en el grupo de NP fueron más frecuentes la hiperglucemia y la sepsis originada desde el catéter de alimentación. Por todo ello, en las pancreatitis leves se suele recomendar, cuando el paciente está prácticamente asintomático, una dieta baja en grasas ($< 30\%$ del total de calorías de la ingesta) y posteriormente incrementar la nutrición de forma progresiva, sin preparados especiales, aunque este último aspecto no ha sido específicamente estudiado.

La PA grave se caracteriza en muchos casos por un estado hipercatabólico que puede provocar un importante deterioro del estado nutricional⁹¹. Como ocurre en otras enfermedades, ello puede empeorar la evolución de la enfermedad, por lo que parece justificado asociar el soporte nutricional al resto del tratamiento básico en estos pacientes. Así, Xian-Li et al⁹² comprobaron que la NP iniciada en pacientes con pancreatitis grave entre las 24 y las 48 h desde el ingreso hospitalario se asoció a una mejor evolución clínica (menor morbimortalidad y estancia hospitalaria) frente al tratamiento estándar. Por el contrario, Powell et al⁹³, en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado (EPCA), con 27 pacientes incluidos, no advirtieron ningún efecto beneficioso de la nutrición enteral (NE) respecto al tratamiento estándar en la evolución de los pacientes con pancreatitis de pronóstico grave, aunque este estudio es de baja calidad metodológica. Sin embargo, aunque la evidencia científica es escasa, se aconseja asociar tratamiento nutricional al tratamiento básico de los pacientes con pancreatitis grave.

Clásicamente, se consideraba que la NE empeoraría el proceso de autodigestión pancreática al estimular la secreción pancreática exocrina⁹⁴. Por el contrario, se ha comprobado que la NE yeyunal no estimula la secreción exocrina⁹⁵. A pesar de ello, en las últimas décadas se ha considerado que la NP sería ideal para evitar este estímulo en los pacientes con pancreatitis grave y, a su vez, el deterioro del estado nutricional y la progresión a una desnutrición proteica significativa. Pero, como se ha comentado en el apartado anterior, es escasa la evidencia científica que apoya su efecto beneficioso. Además, la NP genera complicaciones debidas a la sobrealimentación o a sepsis originadas desde el catéter de alimentación⁹⁶. El control de la hiperglucemia mediante insulina, que puede acontecer tanto en la NP como en la NE, permite disminuir la mortalidad en los pacientes en estado crítico⁹⁷.

Se ha podido comprobar en pacientes en estado crítico por otros procesos (traumatismos, quemaduras, insuficiencia respiratoria, etc.) que la NE se asocia a una mejor evolución clínica, con menos complicaciones sépticas que con la NP^{98,99}. Algunos datos recientes sugieren que la NE es posible en el contexto de la PA. En 3 metaanálisis y un estudio posterior, con un total de 8 EPCA que incluyen a 341 pacientes con PA, se evalúa la NP frente a la NE¹⁰⁰⁻¹⁰³. El metaanálisis de Al-Omran et al¹⁰⁰ sólo incluye 2 EPCA con un total de 70 pacientes, e indica una tendencia a la reducción de efectos adversos con el uso de la NE, pero sin datos suficientes para extraer conclusiones. En el metaanálisis de Marik y Zaloga¹⁰¹, que analiza 6 EPCA con un total de 263 pacientes, la NE se asoció a una menor incidencia de infecciones (riesgo relativo [RR] = 0,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,26-0,78; p = 0,004), menor número de intervenciones quirúrgicas (RR = 0,48; IC del 95%, 0,22-1,0; p = 0,05) y una menor estancia hospitalaria (diferencia media de -3 días; IC del 95%, -4 a -2; p < 0,001), sin diferencias significativas respecto a mortalidad y complicaciones no infecciosas entre los pacientes tratados con NE y NP. En el metaanálisis de Mc-Clave et al¹⁰² (7 EPCA con 291 pacientes), los resultados son similares: la NE se asocia a una reducción en las complicaciones infecciosas (RR = 0,46; IC del 95%, 0,29-0,74; p = 0,001) y a una menor estancia hospitalaria (diferencia media de -4 días; IC del 95%, -6 a -2; p < 0,0001), junto con una tendencia no estadísticamente significativa a una menor incidencia de fallo orgánico y una menor necesidad de intervenciones quirúrgicas, sin diferencias entre ambos tratamientos en cuanto a mortalidad. En estos estudios se aprecia que la NE se asocia a un mejor control de los factores asociados a la respuesta al estrés, como son un mejor control de la hiperglucemia¹⁰³⁻¹⁰⁵, unos valores de PCR más bajos^{106,107} y una mayor capacidad antioxidante¹⁰⁶. Además, algunos estudios^{104,108}, pero no otros^{107,109}, demuestran que la NE acorta el tiempo hasta el reinicio de la dieta oral comparado con la NP. Por tanto, estos estudios apoyan que, comparada con la NP, la NE disminuye el tiempo de recuperación, acorta el tiempo de tratamiento y atenúa la gravedad de la enfermedad. Todo ello conlleva también una reducción de los costes¹⁰².

A pesar de los resultados anteriores, en el reciente EPCA de Eckerwall et al¹⁰³, en el que se compara la NE y la NP iniciadas dentro de las primeras 24 h desde el ingreso hospitalario en un total de 50 pacientes con pronóstico de pancreatitis grave, no se encontraron ventajas con el uso de la NE. Ello podría atribuirse a que sólo un 10% de los pacientes incluidos tuvieron finalmente una pancreatitis realmente grave. Un estudio recientemente publicado por Casas et al¹¹⁰ no muestra diferencias significativas entre la NE y la NP en cuanto a morbimortalidad y estancia hospitalaria en 22 pancreatitis graves que iniciaron la nutrición dentro de las primeras 72 h.

Sun et al¹¹¹ comprobaron en un estudio realizado en 100 pacientes con pancreatitis grave, que la NE asociada a la NP de forma individualizada, según el estado nutricional de los pacientes, comparada con la NP aislada, se asocia-

ba a un menor índice de infecciones, estancia hospitalaria, días hasta el reinicio de la dieta oral y coste, aunque se requieren más estudios que apoyen esta estrategia. El deterioro de la integridad de la mucosa intestinal en el curso de la PA provoca un aumento de la permeabilidad intestinal, con evidencias que apoyan este hecho como el origen de la sepsis en esta enfermedad¹¹². La NE ayuda a mantener intacta la mucosa intestinal y limita la absorción de endotoxinas y citocinas desde el intestino, reduciendo la traslocación bacteriana y el riesgo de infección de la necrosis pancreática¹¹³⁻¹¹⁵. Todo ello se asocia también a un menor catabolismo proteico¹⁰⁶.

La aspiración gástrica, a través de una sonda nasogástrica, no es necesaria en los pacientes con PA, salvo en el caso de fíleo y/o vómitos¹¹⁶. Por tanto, la NE es la vía de elección para la nutrición de estos pacientes con pancreatitis grave (o con pronóstico grave). En la pancreatitis leve, el apoyo nutricional específico no es necesario, pues más del 80% de los pacientes puede comer con normalidad en la primera semana de evolución de la enfermedad⁹.

La alimentación temprana en pacientes graves por distintas enfermedades (iniciada dentro de las primeras 36 h desde el ingreso hospitalario) se asocia a una reducción de las infecciones, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad frente a un inicio más tardío^{117,118}.

Se han publicado 6 EPCA en pacientes con PA que fueron aleatorizados dentro de las 48 h del ingreso hospitalario^{104-106,108,109,119}, 5 de ellos con un impacto clínico evidente, y mostraron que la NE se asoció a una menor morbilidad por infecciones^{104,109,119}, menor estancia hospitalaria¹⁰⁸, menor incidencia de complicaciones¹⁰⁹, menor duración de la enfermedad y del tratamiento nutricional^{104,108}, y una resolución más rápida del SRIS al compararlo con la NP¹⁰⁶. No se pudo comprobar el impacto beneficioso de la NE temprana en la evolución clínica en sólo 2 estudios^{103,105}, atribuible a que la mayoría de los pacientes presentó una pancreatitis leve. Por el contrario, en un EPCA en que los pacientes fueron aleatorizados después de 4 días de hospitalización, no se observó ninguna ventaja de la NE frente a la NP a pesar de tratarse de pacientes claramente críticos¹⁰⁷.

El retraso en el inicio de la NE en la pancreatitis grave es un factor que puede prolongar el fíleo intestinal y retrasar el inicio de la tolerancia a la alimentación oral. En 2 estudios prospectivos se observó que el inicio de la NE dentro de las primeras 48 h tras el ingreso hospitalario permitió mantener la función digestiva con una buena tolerancia, así como una baja incidencia de fíleo y de retención gástrica^{120,121}.

La tolerancia a la NE es muy variable, y va a depender de la velocidad de infusión, el contenido de la fórmula nutricional, la fase de la respuesta inflamatoria y el modo de infusión¹²¹. En la mayoría de los EPCA publicados, la infusión de la NE se realizó por sonda nasoyeyunal. En ellos se observó de forma aislada que en algunos pacientes la alimentación yeyunal era mejor tolerada que la gástrica, hecho que obligaba a reposicionar el tubo de alimentación si éste retrocedía desde el yeyuno al estómago

(3 pacientes en el estudio de McClave et al¹⁰⁵). Pero recientemente se han publicado 2 estudios que incluyen a 100 pacientes^{103,121}, en los que se ha comprobado una tolerancia similar de la NE, tanto gástrica como yeyunal, sin diferencias en cuanto a la puntuación APACHE-II, valores de PCR, escala de dolor, necesidades de analgesia o mortalidad.

Respecto a la NE por vía oral (sin sonda nasogástrica), Pandey et al¹²² incluyeron en un estudio a 28 pacientes que requirieron ayuno al menos durante 48 h y que, al desaparecer el dolor abdominal y el ileo intestinal, se autorizaron para recibir nutrición por vía oral o NE yeyunal. Hubo una mayor tendencia, no estadísticamente significativa, en el grupo de dieta oral, a la recidiva del dolor abdominal (asociado a un aumento sustancial de la amilasemia) y a una mayor estancia hospitalaria. Los autores concluyen que la NE yeyunal es un buen método para evitar la recidiva del dolor en los pacientes que han presentado un dolor abdominal prolongado o con elevada puntuación de Balthazar en la TC. Por otra parte, Pupelis et al¹²³ observaron que, en ausencia de ileo o de dolor abdominal significativo, la alimentación temprana por vía oral era bien tolerada y no se asociaba a un empeoramiento en la evolución de la enfermedad.

Son escasos los estudios diseñados para evaluar la influencia de distintas fórmulas nutricionales en la evolución de la pancreatitis, aunque el aporte de suplementos puede ser beneficioso. Entre éstos figuran los siguientes: inmunoestimulantes (arginina, glutamina, ácidos grasos ω-3, vitaminas C y E, betacarotenos), micronutrientes (cinc, selenio y cromo) y preparados probióticos (*Lactobacillus plantarum* inactivados). Hallay et al¹¹⁵ comprobaron, en un pequeño estudio, que las fórmulas enterales ricas en glutamina, comparadas con fórmulas habituales, se asociaban a la normalización de los valores de IgG e IgM y a una recuperación más rápida de la pancreatitis. Olah et al¹²⁴, en un EPCA doble ciego con un total de 45 pacientes, comprobaron que la administración enteral en pacientes con pancreatitis grave de bacterias probióticas vivas del tipo *L. plantarum* suponía un menor riesgo de complicaciones sépticas que si éstas se administraban inactivadas por el calor ($p < 0,023$), junto con una tendencia (no estadísticamente significativa) a una menor estancia hospitalaria. Lasztity et al¹²⁵, en un estudio realizado en 20 pacientes, observaron que el empleo por vía enteral de ácidos grasos poliinsaturados se asociaban a un menor tiempo de NE y una menor estancia hospitalaria ($p < 0,05$).

McClave et al¹⁰², en un metaanálisis que incluye 3 EPCA con un total de 82 pacientes, indicaron que la NP con glutamina frente a la NP estándar se asociaba a una tendencia en la reducción de las complicaciones (RR = 0,68; IC del 95%, 0,42-1,09; $p = 0,11$), con una menor estancia hospitalaria y una menor duración de las necesidades de soporte nutricional^{92,126,127}. Otro estudio, realizado en 96 pacientes, que asocia NE al grupo de tratamiento con glutamina parenteral cuando cede el ileo intestinal, demuestra una reducción importante en los parámetros inflamatorios (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina (IL)

6, PCR) con respecto al grupo con NP estándar. No se analizan parámetros clínicos en este estudio¹²⁸. Más recientemente, Sahin et al¹²⁹ han observado, en un estudio con 40 pacientes, que la NP enriquecida con glutamina puede disminuir las complicaciones en los pacientes con pancreatitis respecto al uso de NP estándar.

Respecto al tratamiento nutricional en pacientes con PA sometidos a intervenciones quirúrgicas, Hernández-Aranda et al¹³⁰ realizaron un EPCA en 22 pacientes intervenidos por haber desarrollado complicaciones de la enfermedad, y pudieron comprobar que la NE a través de yeyunostomía iniciada inmediatamente después de la cirugía era bien tolerada y presentaba una menor incidencia de sepsis y de mortalidad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la NP. Pupelis et al^{131,132} publicaron posteriormente otros 2 estudios, en los que se comparó la NE frente al tratamiento estándar sin soporte nutricional en un total de 71 pacientes, en los que se observó una tendencia a la reducción en la mortalidad en el grupo de NE (RR = 0,26; IC del 95%, 0,06-1,09; $p = 0,06$)¹⁰². Valorado de forma retrospectiva, los mismos autores señalan que los pacientes con NE presentan menos complicaciones posquirúrgicas y una menor mortalidad que los pacientes con el tratamiento estándar¹³³.

Los estudios analizados son, en general, de una calidad metodológica baja, por lo que el efecto conseguido ha podido sobreestimarse. De ahí que los metaanálisis no hayan conseguido demostrar grandes diferencias entre los distintos tipos de intervención terapéutica. El número de pacientes incluidos ha sido bajo, por lo que los IC no han sido estrechos. Por último, los criterios de inclusión y exclusión, así como las definiciones de PA grave, han sido muy variables. A pesar de ello, la experiencia con otro tipo de enfermedades graves, junto con los datos analizados, apoya el efecto beneficioso de la NE respecto a la NP en estos pacientes.

Recomendación

En las PA leves la NP no es necesaria, e incluso puede aumentar la morbilidad (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1b).

En las pancreatitis graves la NE se asocia a una menor incidencia de infecciones, de intervenciones quirúrgicas y una menor estancia hospitalaria, sin diferencias en cuanto a la mortalidad, comparada con la NP. Además, la NE se asocia a una recuperación más rápida de la enfermedad, permitiendo la tolerancia oral en un menor plazo de tiempo y con un menor coste global. Por ello, la NE es la vía de soporte nutricional de elección en los pacientes con pancreatitis grave (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

La NE debe iniciarse dentro de las 48 h desde el ingreso hospitalario (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b). La NP aislada debe reservarse para casos de intolerancia a la NE. Si se utiliza la NP, dado el riesgo de hiperglucemia e infecciones

asociadas, se recomienda su inicio al quinto día de ingreso (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b).

El nivel de perfusión de la NE no modifica la tolerancia (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b).

Profilaxis antibiótica en la pancreatitis necrosante

La infección de la necrosis pancreática es la complicación local más grave en el curso de la PA, y es la causa del 40% de la mortalidad. Por este motivo se ha preconizado el uso profiláctico de antibióticos para evitar esta temida complicación.

En estos últimos años se han publicado 8 estudios para evaluar el efecto beneficioso de la profilaxis antibiótica^{15,16,19,134-138}. Los resultados de estos estudios han sido discordantes, ya que mientras unos mostraban su utilidad, otros no confirmaban estos hallazgos. Sólo un trabajo fue realizado a doble ciego¹⁵, mientras que los antibióticos utilizados en los diferentes estudios fueron diversos, así como el período de administración y los criterios de selección de los pacientes.

Tres de los estudios^{16,19,138} mostraron un descenso en la infección de la necrosis, pero 2, no^{135,137}. Sólo el estudio de Sainio et al¹³⁵ demostró una disminución de la tasa de mortalidad.

Uno de los últimos estudios publicados¹⁵ comparó ciprofloxacino/metronidazol frente a placebo, y es el único trabajo doble ciego controlado con placebo. Pero sus resultados no aconsejan el uso de antibióticos profilácticos porque no se observaron diferencias en cuanto a la menor infección de la necrosis, aparición de complicaciones sistémicas o tasa de mortalidad.

Se han publicado 3 metaanálisis al respecto¹³⁹⁻¹⁴¹, pero mientras el primero observa una reducción de la infección de la necrosis pancreática, los 2 últimos demuestran una disminución de la tasa de mortalidad. Sin embargo, todos ellos presentan poca uniformidad de los trabajos revisados, en cuanto al tipo de antibiótico utilizado, tiempo de administración y disparidad de objetivos, lo que hace que apunte la necesidad de realizar estudios controlados, aleatorizados y doble ciego.

El uso prolongado de antibióticos en la necrosis pancreática se ha correlacionado con la aparición de sobreinfección por hongos^{12,142,143}, aunque no hay acuerdo sobre si este efecto es responsable o no de un aumento de la mortalidad, ya que hay artículos a favor¹⁴⁴ y otros en contra^{12,143}. Tampoco se puede afirmar, en estos casos, la utilidad de la profilaxis con antifúngicos.

Se ha propuesto también el posible beneficio de la descontaminación selectiva intestinal en la pancreatitis grave, bajo la hipótesis de que así se evitaría la translocación bacteriana, que es la causante de la infección de la necrosis pancreática. Un único estudio controlado y aleatorizado²⁰ ha examinado este efecto, y combina la descontaminación con el uso de antibióticos intravenosos. En él no

se encuentran diferencias significativas en cuanto a la reducción de la tasa de mortalidad. Dado que la descontaminación se realizaba al mismo tiempo que la administración parenteral de antibióticos, es difícil saber a quién tendría que atribuirse una mejor evolución en el caso de haberse producido ésta.

Debe considerarse que durante los días iniciales de una pancreatitis y/o durante su evolución puede aparecer fiebre, leucocitosis y/o fallo orgánico que hacen aconsejable el empleo de antibióticos, mientras que, mediante cultivos de sangre y orina, así como cultivo de la necrosis a través de punción aspirativa guiada por TC, se investiga el origen de la infección. Los antibióticos recomendados en estas situaciones serían imipenem o meropenem. En caso de no identificarse la fuente de la infección sería recomendable interrumpir la administración de antibióticos.

Recomendación

La recomendación de utilizar profilaxis antibiótica para prevenir la infección de la necrosis pancreática no puede establecerse de forma categórica (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2a)

Tratamiento de la necrosis estéril

Clásicamente se preconizaba la extirpación del tejido necrótico pancreático estéril con la finalidad de evitar el fallo multiorgánico o mejorar la evolución de los pacientes en los que ya había aparecido. Actualmente, parece que hay un amplio consenso para prolongar, durante las primeras 3 semanas, el tratamiento médico de la PA con necrosis estéril. Esta actitud se fundamenta en diversos estudios retrospectivos que sugieren que el retraso de la necrosectomía quirúrgica comporta una menor mortalidad y morbilidad^{6,28,145-149}. Al comparar los resultados de los estudios prospectivos, no aleatorizados, se observa que el tratamiento quirúrgico de la necrosis estéril parece conllevar una mayor mortalidad¹⁵⁰ que el tratamiento conservador¹⁵¹⁻¹⁵³. Un estudio prospectivo aleatorizado observó una tendencia a una menor mortalidad entre los pacientes cuya intervención era retrasada más allá de las 96 h. El problema de este trabajo es que el tamaño de la muestra estudiada era pequeño¹⁵⁴. No hay estudios aleatorizados amplios que hayan demostrado el beneficio de la cirugía en la necrosis estéril¹⁵⁵. Ni tampoco hay estudios comparativos, prospectivos y controlados que analicen cuál es el mejor momento para actuar sobre la necrosis pancreática estéril, ya sea mediante cirugía u otras técnicas menos invasivas. No obstante, hay un acuerdo para retrasar unas 3 semanas la actitud intervencionista siempre que sea viable, con la finalidad de dar margen a una posible resolución espontánea de la necrosis, o a que ésta se organice y encapsule, lo que favorecerá una mejor manipulación. Por otro lado, durante este período, el paciente con fallo or-

gánico es probable que pueda resolverlo de forma que no precise tratamientos adicionales. De esta manera, la necesidad de tratamiento de la necrosis estéril quedará reducida a un número menor de pacientes. Sólo los que se mantengan sintomáticos deberán ser tratados, ya sea con sospecha de infección de la necrosis, por persistir febres y con signos de actividad inflamatoria (leucocitosis, PCR elevada), o con signos que indiquen un crecimiento de la necrosis, al presentar síntomas de alteración del tránsito intestinal (náuseas y vómitos) por compresión gástrica o duodenal, que impida una adecuada nutrición por vía oral.

El tratamiento pretende conseguir la descompresión del área de necrosis. Esto se alcanzará, en los pacientes sintomáticos, mediante la cirugía o aplicando técnicas endoscópicas o percutáneas. El tratamiento quirúrgico consiste en practicar un desbridamiento de los esfácelos empleando un abordaje laparoscópico o una técnica abierta, con lavado de la zona y colocación de drenajes^{156,157}. El drenaje endoscópico está indicado cuando la necrosis está íntimamente adherida a la pared gástrica o duodenal teniendo cuidado de no lesionar ningún vaso adyacente¹⁵⁸. Los drenajes que se colocan deben tener un diámetro lo más grande posible para permitir un buen lavado de la cavidad, ya que en caso contrario puede aparecer una sobreinfección de ésta. El tratamiento mediante punción percutánea requiere la colocación de uno o varios catéteres de amplio calibre con el consiguiente lavado, para evitar su obstrucción y conseguir una buena limpieza de la cavidad, ya que si se obstruyen será necesario su reemplazamiento¹⁵⁹⁻¹⁶². No hay estudios comparativos que determinen el mejor tipo de tratamiento.

En ocasiones, la necrosis estéril sufre un brusco crecimiento, y el paciente presenta un intenso dolor y una distensión abdominal muy difícil de controlar mediante tratamiento médico, lo que hace aconsejable una actitud intervencionista. Si esto ocurre dentro de las primeras 2-3 semanas, es muy probable que las técnicas endoscópica y percutánea sean poco eficaces, ya que la densidad del contenido de la necrosis impedirá una buena limpieza, por lo que en estos casos es más recomendable la vía quirúrgica, que permitirá un mejor lavado y la colocación de drenajes de mayor calibre.

Hay 2 complicaciones poco frecuentes, pero no por ello deben olvidarse. La primera es la presencia de hemorragia debida a la formación de un seudoaneurisma. Ésta puede tener lugar dentro de una cavidad cerrada o aparecer en forma de hemorragia digestiva en el caso de que haya comunicación con el conducto de Wirsung. La manera de documentar esta complicación es mediante la práctica de una angio-TC o de una arteriografía. Ésta permitirá, al mismo tiempo, realizar una obliteración de la lesión mediante la colocación de espirales. En caso de que no sea posible realizar la embolización, o ésta no fuera eficaz, deberá emplearse la cirugía¹⁶³.

La segunda complicación es la rotura del conducto pancreático, producido por una erosión de éste a causa de la necrosis pancreática o por lesión en el momento del desbridamiento¹⁶⁴. La rotura del conducto pancreático no es

infrecuente en la pancreatitis necrosante. Se ha descrito que se produce en un 30-60% de los casos¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. El jugo pancreático puede quedar coleccionado dentro de una cavidad o fluir a distancia provocando ascitis pancreática o fístula pleural o cutánea. El diagnóstico se consigue mediante colangiopancreatografía endoscópica (CPRE) o colangio-RM (CRM) con secretina¹⁶⁷. El tratamiento consiste en administrar NP, tratamiento antisecretor con octeótrida y drenar la colección por métodos endoscópico o percutáneo. No hay estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de este fármaco en esta situación clínica. Los estudios publicados se reducen a un escaso número de pacientes o se han realizado en fístulas secundarias a cirugía del páncreas¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Si estas medidas no son eficaces, la colocación de una prótesis puede resolver el 50% de los casos¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Se han descrito factores predictivos de respuesta al tratamiento endoscópico, como son: el nivel de localización de la lesión en el conducto pancreático (peor respuesta en las situadas en la cola), la situación de la prótesis (lo ideal es que rebase la zona de rotura)¹⁷² y el tipo de rotura completa o no¹⁷³. Si la disruptión del Wirsung es completa, el tratamiento endoscópico sólo sirve como medida temporal para evitar una cirugía urgente, que está asociada a una alta mortalidad. En estas situaciones el tratamiento endoscópico tiene como finalidad conseguir una situación clínica más estable para evitar las complicaciones de la cirugía urgente. La duración del drenaje no está bien definida; en la mayoría de estudios es de 6 semanas, aunque puede variar entre 4 y 12 semanas. A mayor tiempo, más probabilidad de éxito, pero también más probabilidad de disfunción por oclusión de la prótesis^{172,173}.

Recientemente se ha descrito una nueva modalidad de tratamiento de las fístulas pancreáticas, el sellado con cianoacrilato¹⁷⁵ o con fibrina, pero todavía la experiencia es escasa en este sentido. Se ha descrito como una alternativa o como complemento asociado al tratamiento endoscópico convencional en fístulas de bajo débito¹⁷⁶. Hasta el momento, los estudios publicados son preliminares y no permiten obtener conclusiones de su utilidad real.

En situaciones rebeldes, en las que han fracasado las técnicas descritas, es necesaria la resección quirúrgica de la parte del páncreas distal a la fístula, o la realización de un drenaje interno mediante una anastomosis pancreáticodigestiva¹⁷⁷.

Recomendación

La necrosis pancreática estéril debe tratarse médicaamente. En algunos pacientes que, después de algunas semanas, no toleren la alimentación oral o presenten dolor abdominal persistente, puede plantearse el drenaje, ya sea por vía quirúrgica, endoscópica o percutánea, según la experiencia del centro (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

Tratamiento de la necrosis infectada

La infección de la necrosis pancreática se instaura a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con necrosis se infecta^{6,7,12,13,15-21}. El diagnóstico se sospecha cuando empeoran los síntomas abdominales y aparece fiebre o aumento de la leucocitosis. Sin embargo, los pacientes con necrosis estéril pueden presentar un perfil clínico semejante y el fallo orgánico puede ocurrir tanto en el caso de necrosis estéril como infectada^{7,178}. El diagnóstico radiológico es imposible, salvo en el caso de que se observen burbujas aéreas en el seno de la necrosis. Este signo es altamente sugerente, pero no patognomónico, de la necrosis infectada.

El diagnóstico de la infección de la necrosis se debe realizar con una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) dirigida por ecografía o TC cuando haya signos de toxicidad sistémica o fallo orgánico. Es recomendable realizar una tinción de Gram y un cultivo^{17,19,21,178-181}. Esta técnica es segura y fiable para distinguir la necrosis estéril de la infectada.

Si la punción inicial es negativa pero persisten los signos que la indicaron, se recomienda repetirla cada 5-7 días a fin de detectar una infección de novo o un falso negativo inicial. No obstante, esta recomendación no se sustenta en ninguna evidencia científica. A partir de la tercera punción, la detección de nuevos casos de infección es mínima¹⁷⁹.

La elección del antibiótico debe realizarse en función de su buena penetración en la necrosis pancreática y su elevada actividad antibacteriana en la flora que habitualmente se aísla en ella. Éstos son: imipenem-cilastatina, meropenem o una combinación de una quinolona y metronidazol¹⁵². Sin embargo, debe tenerse en cuenta la información obtenida en los ensayos clínicos de profilaxis antibiótica en PA. En el estudio comparativo entre pefloxacino e imipenem, este último obtuvo mejores resultados que la quinolona¹⁶. Por otra parte, en el único ensayo doble ciego¹⁵, la asociación de ciprofloxacino y metronidazol no mostró diferencias en comparación con placebo. Además, en este estudio 18 de los 23 gérmenes aislados en el grupo tratado con ciprofloxacino/metronidazol era resistente a ciprofloxacino. Un metaanálisis mostró diferencias significativas para reducir la sepsis sólo en el subgrupo tratado con carbapenem (imipenem o meropenem)¹⁵⁴.

El antibiótico que debe emplearse, hasta obtener los resultados de bacteriología, es imipenem o meropenem 1 g/8 h intravenoso (i.v.). En caso de alergia, podría usarse una combinación de ciprofloxacino y metronidazol. Si se consigue identificar un germen gramnegativo, debe mantenerse el tratamiento. Si, por el contrario, se trata de una bacteria grampositiva, una elección razonable es la vancomicina (1 g/12 h i.v., ajustada a la función renal y los valores plasmáticos) como único tratamiento o añadido al carbapenem.

El tratamiento estándar de los pacientes con necrosis pancreática infectada es el desbridamiento quirúrgico, a me-

nos que el estado general del paciente lo contraindique. Sin embargo, la guía de la International Association of Pancreatology (IAP) especifica que el tratamiento quirúrgico debe realizarse cuando el paciente esté «séptico»¹⁸². En la actualidad, la necesidad estricta de cirugía en la necrosis pancreática infectada ha sido puesta en tela de juicio¹⁸³, como consecuencia de la comunicación de casos aislados^{161,184} y una serie de 28 pacientes con un protocolo conservador preestablecido¹⁸¹. En este trabajo sólo 12 pacientes necesitaron cirugía por presentar complicaciones locales refractarias. De ellos, fallecieron 2. En el grupo tratado de forma conservadora, la mortalidad fue semejante (2 de 16 pacientes).

Por otra parte, en el estudio de Nordback et al¹³⁶ sobre el papel del tratamiento antibiótico profiláctico mostró que 14 (42%) de los 33 pacientes del grupo control sin profilaxis cumplieron los criterios de cirugía. Los 14 empezaron a recibir imipenem y, de ellos, 9 respondieron adecuadamente y pudieron evitar la cirugía.

Asimismo, en un estudio reciente se ha observado que la actitud conservadora, combinando tratamiento médico, drenaje percutáneo y endoscópico, limitó la necesidad quirúrgica a 4 de los 31 pacientes¹⁸⁵.

En cualquier caso, cada unidad que atiende a los pacientes con PA debe tener protocolos de actuación preestablecidos, y se necesita consensuar la decisión entre el equipo médico y quirúrgico.

La cirugía precoz se acompaña de una elevada mortalidad, que puede llegar al 65%, por lo que la intervención durante los primeros días está seriamente cuestionada^{148,154,186-188}.

Actualmente hay acuerdo general respecto a aplazar al máximo posible la decisión de intervención^{34,189}. Esta aproximación disminuye el riesgo de hemorragia, la necesidad de reintervención y un tanto por ciento de la secuela de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.

El plazo idóneo no está bien establecido. En un estudio reciente se aconseja realizar tratamiento conservador con antibióticos durante aproximadamente 3 semanas si el paciente permanece estable, con el fin de permitir que la necrosis esté organizada y remita el proceso inflamatorio circundante¹⁹⁰. De forma general, se aconseja intervenir entre las semanas 3 y 4 de evolución, siempre que ciertas complicaciones infrecuentes, como la hemorragia masiva o la perforación intestinal, no condicionen una cirugía más temprana.

Hay diversas variantes a la cirugía abierta para el abordaje de la necrosis infectada. Se han recomendado la necrosectomía y el lavado a través de catéteres, la laparostomía con necrosectomía repetida (*open packing*) o la necrosectomía con drenaje cerrado sin lavado¹⁵⁴. No hay ensayos aleatorizados que comparen estas modalidades. Se considera que los resultados son similares en centros quirúrgicos experimentados.

En la actualidad, se han comunicado los resultados de la aplicación de técnicas menos agresivas que se indican habitualmente en pacientes con formas muy graves, incapaces de tolerar un desbridamiento quirúrgico. La primera es la necrosectomía retroperitoneal a través de un endo-

copio. Tras lograr un acceso a la necrosis y dilataciones progresivas, se extrae el material sólido y se colocan catéteres de lavado^{145,191-195}. Esta técnica no se ha comparado prospectivamente con el desbridamiento quirúrgico tradicional. Otra alternativa es la necrosectomía laparoscópica junto con la colocación de drenajes amplios¹⁹⁶⁻²⁰⁰. Tampoco se dispone de estudios comparativos con la cirugía clásica. Una tercera posibilidad es el drenaje mediante la colocación percutánea de catéteres para lavado. Se ha utilizado como forma única de tratamiento o como medida temporal hasta lograr la estabilización clínica necesaria para realizar la necrosectomía quirúrgica^{159,180,184}. Esta modalidad depende de la experiencia de unidades de radiología intervencionista y precisa una estrecha vigilancia de los drenajes, su sustitución periódica y la colocación de nuevos catéteres cuando el drenaje inicial no ha sido adecuado. Por último, el drenaje endoscópico es capaz de acceder a las áreas de necrosis adyacentes a la pared gástrica o duodenal a través de un amplio estoma, que permite la inserción de un gastroscopio terapéutico para la eliminación de los tejidos necrosados. La ventaja con respecto a la cirugía y al drenaje percutáneo es que evita la formación de fistulas externas, pero la tasa de complicaciones es elevada (37%), por lo que no es una opción que cabría considerar inicialmente²⁰¹⁻²⁰³.

Recomendación

El método recomendado para identificar la necrosis infectada es la PAAF dirigida por ecografía o TC con tinción de Gram y cultivo. El momento de practicarla es cuando empeoran los síntomas y aparece fiebre y/o aumento de leucocitosis. Si es negativa inicialmente y persisten los signos de toxicidad, se recomienda repetirla a los 7 días (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

El antibiótico que debe emplearse, mientras se esperan los resultados de bacteriología, es imipenem o meropenem. Si se consigue identificar un germen y éste es gramnegativo, debe mantenerse el tratamiento. Si, por el contrario, se trata de una bacteria grampospositiva, una elección razonable es la vancomicina (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2a).

El tratamiento indicado para la necrosis infectada es la necrosectomía y el drenaje, que debe aplicarse lo más tarde posible (no antes de la tercera semana). El tratamiento antibiótico adecuado permite, en ocasiones, retrasar la indicación quirúrgica o, eventualmente, hacerla innecesaria (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 3b).

En pacientes y centros seleccionados se pueden aplicar las técnicas mínimamente invasivas en función de la experiencia de cada hospital. Tanto el momento como la técnica de drenaje debe discutirse conjuntamente por el equipo médico y quirúrgico (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

Tratamiento del seudoquiste pancreático

En el curso de una pancreatitis, un 30-50% de los pacientes suele desarrollar colecciones líquidas de forma precoz, en las primeras 48 h del inicio de la enfermedad. Éstas son ricas en jugo y enzimas pancreáticas y se localizan en el área peripancreática como resultado de una reacción exudativa a la inflamación del páncreas. En general, se extienden por el retroperitoneo y se caracterizan por carecer de pared propia. Su curso clínico suele ser hacia la resolución espontánea en el 50% de los casos, pero en el 15% persiste y llegan a encapsularse formando seudoquistes²⁰⁴⁻²⁰⁶. En ocasiones, el crecimiento de estas colecciones es rápido durante las primeras semanas de evolución y pueden producir síntomas, como dolor persistente tras cada intento de reiniciar la ingesta oral, o signos de infección (fiebre y leucocitosis). Esta situación va a condicionar la actitud terapéutica. La técnica que parece más adecuada es el drenaje percutáneo con lavado continuo²⁰⁷. En estos casos debe aprovecharse la punción para realizar un examen bacteriológico.

Las colecciones líquidas no adquieren la denominación de seudoquiste hasta que hayan pasado 4 semanas del inicio del cuadro. En el pasado, el tamaño era el factor fundamental para determinar la necesidad de intervención. Aunque es cierto que un seudoquiste mayor de 6 cm de diámetro y después de 6 semanas de evolución raramente se resuelve espontáneamente y suele provocar síntomas, la decisión de drenaje se fundamenta actualmente en la posible repercusión clínica. Las manifestaciones habituales son el dolor abdominal, la obstrucción biliar o duodenal, los signos de infección, la rotura o la hemorragia²⁰⁸. Este cambio de criterio se debe a la aparición de algunos estudios, que han demostrado que, independientemente de su tamaño o tiempo de evolución, los seudoquistes asintomáticos pueden tratarse de forma conservadora con un riesgo muy bajo de complicaciones²⁰⁹⁻²¹².

Si se decide una actuación terapéutica, el drenaje quirúrgico, el drenaje percutáneo guiado por radiología y el endoscópico son opciones aplicables según las características de cada caso. Dos hechos son fundamentales en el momento de escoger el tratamiento de una lesión quística pancreática:

– Debe asegurarse que la colección líquida no sea un tumor quístico. El antecedente de PA sugiere fuertemente, aunque no de forma absoluta, que se trata de un seudoquiste, con independencia del resto de exploraciones^{213,214}.

– La colección puede contener una cierta cantidad de material necrótico sólido o semisólido, no identificado con la TC. La RM o la ecografía son técnicas útiles para diferenciar la densidad del contenido de estas colecciones. La colocación de un drenaje endoscópico o percutáneo en una colección con contenido necrótico facilita la infección, por lo que es preferible el drenaje quirúrgico^{215,216}.

En ausencia de contenido necrótico, es necesario comprobar la existencia de comunicación con el conducto de Wirsung mediante CRM o CPRE²¹⁷. Si hay comunicación, es preferible un drenaje interno endoscópico trans-

papilar o transmural (cistogastrostomía o cistoduodenostomía). En esta última modalidad, la ecografía endoscópica con Doppler es útil para dirigir el drenaje y evitar la lesión de vasos. No obstante, en caso de que la distancia entre el seudoquiste y el estómago o duodeno sea mayor de 1 cm, el drenaje endoscópico transmural no es apropiado. Si no hay tal comunicación con el conducto de Wirsung, el drenaje percutáneo es el recomendado^{218,219}.

Las indicaciones para realizar el drenaje quirúrgico son la existencia de seudoquistes múltiples o gigantes, la presencia de complicaciones relacionadas con pancreatitis crónica, la sospecha de malignidad (duda sobre la naturaleza del quiste) y la falta de experiencia de endoscopistas y radiólogos.

Hay pocos estudios prospectivos y comparativos sobre los diferentes métodos para el drenaje de los seudoquistes, por lo que el nivel de evidencia científica sobre las ventajas, inconvenientes e indicaciones de cada una de las técnicas disponibles es bajo. Tampoco se han realizado metaanálisis ni revisiones sistemáticas. Únicamente hay 2 trabajos prospectivos, uno que compara el drenaje endoscópico convencional con el drenaje guiado por ecografía endoscópica²²⁰ y otro que compara el drenaje quirúrgico con el percutáneo²²¹, y ninguno de los 2 halló diferencias en cuanto a eficacia, complicaciones o recurrencia.

Una complicación característica del seudoquiste es la hemorragia por la rotura de un seudoaneurisma desarrollado en su seno. El tratamiento adecuado es la embolización angiográfica²²² y, en caso de fallo, la cirugía.

Recomendación

Las colecciones líquidas deben tratarse sólo si son sintomáticas, con independencia de su tamaño. La técnica más adecuada es el drenaje percutáneo (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4). Una colección aparecida tras una PA precisa al menos 4 semanas para constituir un seudoquiste. La decisión de tratamiento viene condicionada por la presencia de síntomas. Si contiene restos sólidos, el tratamiento adecuado es el quirúrgico. En ausencia de dichos restos, la comunicación del seudoquiste con el conducto de Wirsung aconseja el drenaje endoscópico, y la ausencia de comunicación permite el drenaje percutáneo o endoscópico, indistintamente. Cuando el seudoquiste no se resuelve mediante estas técnicas deberá tratarse quirúrgicamente (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 3a).

Tratamiento del absceso pancreático

El absceso pancreático es la consecuencia de una necrosis pancreática limitada con licuefacción e infección secundaria. Por tanto, su contenido fundamental es pus, pero

también tiene cantidades variables de restos necróticos semisólidos. En general, se desarrolla tardíamente en el curso de la PA, a partir de la quinta semana y su mortalidad es muy baja si se trata adecuadamente.

El absceso pancreático debe tratarse en cuanto se detecte, ya que hay riesgo de sepsis si se prolonga el momento de su drenaje. Las estrategias de tratamiento mínimamente invasivas son las preferidas por su menor agresividad^{203,223,224}. El drenaje percutáneo es el tratamiento de elección y se utiliza ampliamente^{225,226}. Hace poco se ha introducido con éxito el drenaje endoscópico transpapilar y transmural. En esta última modalidad, los resultados se mejoran con la ayuda de la ecoendoscopia^{227,228}. Los estudios publicados son muy escasos y todos ellos se han realizado con pocos pacientes. En las técnicas no quirúrgicas hay que tener en cuenta que la densidad del material purulento puede dificultar su evacuación por obstrucción de los tubos o prótesis de drenaje.

Las técnicas no quirúrgicas podrían plantearse como alternativa a la cirugía en los pacientes con alto riesgo quirúrgico, individualizando en cada caso la técnica más adecuada según la localización de la lesión y la experiencia de cada centro. Sin embargo, en ocasiones debe emplearse el drenaje quirúrgico por insuficiencia de las técnicas menos invasivas²²⁴.

Recomendación

El absceso pancreático suele aparecer tardíamente en el curso de la PA. Debe tratarse en cuanto se detecta. La técnica de elección es el drenaje percutáneo o endoscópico dirigido. En ocasiones, debe completarse con cirugía (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

Utilidad de la CPRE y la esfinterotomía endoscópica en la pancreatitis biliar

La litiasis biliar es la causa más frecuente de PA en nuestro medio²²⁹. Esto debe sospecharse cuando se detecta un aumento de los valores de transaminasas, o cuando mediante alguna técnica de imagen (ecografía, TC, CRM, CPRE o ecografía endoscópica) se visualizan los cálculos o se observa una dilatación del colédoco²³⁰. Identificar la etiología biliar en la PA es importante porque el 30-60% de estos pacientes presentará nuevos episodios de pancreatitis en menos de 3 meses si no se eliminan los cálculos. La combinación entre la CPRE y la esfinterotomía endoscópica (EE) es una técnica que permite eliminar con facilidad la litiasis localizada en el colédoco. Por ello, se han realizado diversos estudios para determinar la eficacia de esta técnica en los episodios de PA.

Hay 5 estudios aleatorizados y 3 metaanálisis que han intentado aclarar esta situación^{154,231-237}. Neoptolemos et al²³³ incluyeron a 121 pacientes con PA biliar que se aleatorizaron para recibir tratamiento médico frente a CPRE+EE en

las primeras 72 h en el caso de detectarse coledocolitiasis. En pancreatitis con predicción de gravedad (según los criterios de Glasgow) sometidas a CPRE+EE se constató una menor incidencia de complicaciones, de muertes y menor estancia hospitalaria que en el grupo de tratamiento conservador. Esas diferencias se mantienen si se excluyen pacientes con colangitis aguda, por lo que no parece, según este estudio, que el beneficio provenga de una menor incidencia de sepsis de origen biliar.

Fan et al²³¹ incluyeron a 195 pacientes con PA, de los que el 65% de los casos eran de etiología biliar. Fueron distribuidos en 2 grupos: *a*) CPRE+EE en las primeras 24 h en el caso de litiasis en colédoco, y *b*) grupo en el que se administraba tratamiento médico y solamente se realizaba CPRE si su condición se deterioraba en los primeros 3 días. Se observó una disminución de la sepsis de origen biliar en el grupo de CPRE+EE precoz, y los resultados eran significativos solamente en el grupo de pancreatitis con predicción de gravedad (según los criterios de Ranson o un índice que valoraba el nitrógeno ureico en sangre y la glucemia). No se observaron diferencias en cuanto a complicaciones locales o sistémicas, o mortalidad en el grupo total, pero al analizar a los pacientes con pancreatitis de origen biliar se puso de manifiesto una menor morbilidad en el grupo de CPRE precoz.

Nowak et al²³⁴ publicaron, en forma de resumen, un estudio en el que se realizaba, en pacientes con PA biliar, una duodenoscopia en las primeras 24 h del ingreso. En el caso de sospecha de cálculo impactado en la papila se procedía a realizar una esfinterotomía. El resto fue aleatorizado a esfinterotomía o tratamiento convencional. Los pacientes con esfinterotomía precoz tuvieron menor morbilidad y mortalidad, independientemente de la predicción de gravedad, según los criterios de Ranson. Tampoco influía la presencia de signos clínicos de obstrucción biliar. Este estudio ha sido criticado al no ser publicado en forma de artículo completo, a pesar de ser el que incluye más pacientes y obtiene resultados más positivos.

En el estudio multicéntrico de Fölsch et al²³² los pacientes con pancreatitis biliar fueron aleatorizados a CPRE+EE precoz (en las primeras 72 h tras el inicio de los síntomas) en el caso de coledocolitiasis frente a tratamiento conservador en el que se realizaba CPRE dentro las primeras 3 semanas en caso de signos de obstrucción biliar o sepsis. La gravedad se predijo usando los criterios de Glasgow modificados. Se excluyó a los pacientes con bilirrubina superior a 5 mg/dl. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad ni en cuanto a complicaciones a excepción de fallo respiratorio en el grupo de CPRE+EE precoz. No se analizaron los resultados en función de los criterios de gravedad. Se concluía que la CPRE+EE no aportaba beneficios a los pacientes con PA biliar.

Recientemente se ha publicado el estudio prospectivo y aleatorizado de Oria et al²³⁵. Los pacientes con pancreatitis de origen biliar en los que el colédoco distal media más de 7 mm y la bilirrubina era $\geq 1,20$ mg/dl se aleatorizaron a CPRE+EE en las primeras 48-72 h, en caso de

coledocolitiasis, o bien tratamiento conservador. Se excluyeron a los pacientes con colangitis. No se detectaron cambios significativos entre los 2 grupos en cuanto a fallo orgánico (escala SOFA), criterios de Balthazar, complicaciones sistémicas y locales, ni mortalidad.

En el metaanálisis de Sharma y Howden²³⁶, basado en 4 estudios que evalúan un total de 460 pacientes, se describe una frecuencia de complicaciones del 25% en el grupo con CPRE precoz frente al 38,2% en los controles (diferencias significativas), independientemente de la predicción de gravedad. También se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad (el 5,2 frente al 9,1%). Los autores concluyen que se necesitaron tratar 8 pacientes para evitar una complicación y 26 para evitar una muerte.

En la revisión sistemática Cochrane de Ayub et al²³⁷ se incluyeron los estudios de Neoptolemos, Fan y Fölsch. Se clasificó el estudio de Fölsch como de alta calidad, y el de Neoptolemos y Fan como de baja calidad. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado y el control en cuanto a la mortalidad (tampoco en las pancreatitis con predicción de gravedad). En las pancreatitis leves no hubo diferencias en cuanto a complicaciones, pero sí en las graves (OR = 0,27; IC del 95%, 0,14-0,53).

En el artículo de Heinrich et al¹⁵⁵ se incluyeron también los estudios de Neoptolemos, Fan y Fölsch. Al igual que en la revisión Cochrane, los beneficios de la CPRE precoz se limitaban a la PA biliar con predicción de gravedad en la que se constataba un menor porcentaje de complicaciones (el 57,1 frente al 18,2%) y esta vez también de mortalidad (el 17,9 frente al 3,6%).

Hasta la aparición del estudio de Oria et al²³⁵, la conclusión más extendida basada en los datos disponibles era que debía realizarse CPRE precoz en pacientes con PA grave e ictericia (grupo excluido en el estudio negativo de Fölsch) y ante la presencia de colangitis. El papel de la CPRE precoz en la pancreatitis grave venía respaldado por 3 metaanálisis. Actualmente el papel de este tratamiento debe ser revaluado ante los resultados negativos del estudio de Oria et al²³⁵, máxime cuando los estudios positivos han sido clasificados por la Cochrane como de baja calidad. Así, solo habría una recomendación clara de CPRE+EE precoz ante la presencia de colangitis. No obstante, hasta que se lleve a cabo esta revaluación debemos mantener las indicaciones iniciales.

En cuanto a la pregunta sobre la conveniencia de practicar una CPRE+EE antes de la realización de una colecistectomía es contestada por los resultados de un EPAC²³⁸. En éste, un grupo de pacientes recibió CPRE+EE antes de la colecistectomía, con extracción de cálculos coledocales si se identificaban, mientras que el otro grupo recibió CPRE+EE después de la colecistectomía en caso de que se hubieran identificado cálculos mediante colangiografía intraoperatoria. La evolución de la pancreatitis fue similar en ambos grupos pero la estancia hospitalaria fue más larga y el gasto sanitario mayor en el primer grupo. En el segundo grupo sólo fue necesario practicar CPRE+EE en un tercio de los pacientes.

La EE puede ser la alternativa a la colecistectomía en la profilaxis de nuevos episodios de pancreatitis en pacientes con elevado riesgo quirúrgico²³⁹⁻²⁴².

Recomendaciones

La CPRE+EE urgente está indicada ante toda PA biliar cuando haya una obstrucción manifiesta de coléodo o signos de colangitis aguda (grado de recomendación: A; nivel de evidencia: 1a).

La realización de EE es una alternativa a la colecistectomía como profilaxis de nuevos episodios de PA biliar en pacientes con riesgo quirúrgico (grado de recomendación: B; nivel de evidencia: 2b).

Momento adecuado para la colecistectomía en las pancreatitis biliares en las que persistan colecciones peripancreáticas

En la PA biliar se debe realizar una colecistectomía para prevenir nuevos episodios de esta enfermedad. El 25% de los pacientes sufre una recurrencia de la PA o una colecistitis aguda si no se realiza colecistectomía²⁴³, y puede llegar a más de un tercio si tampoco se realiza una EE²³⁹. En la pancreatitis leve la cirugía debe realizarse durante el mismo ingreso hospitalario, ya sea por vía laparoscópica o abierta, pero siempre con colangiografía intraoperatoria⁶⁶. Si la pancreatitis ha sido complicada y se han desarrollado colecciones abdominales, cabe plantearse si una colecistectomía precoz puede conllevar dificultades técnicas de abordaje debido a las propias colecciones peripancreáticas, si hay riesgo de infección de estas colecciones, de reagudización de la pancreatitis o de inducción de fallo multiorgánico, o si los pacientes pueden tener que someterse a una segunda intervención si las colecciones se han organizado en un seudoquiste. En un estudio retrospectivo realizado en 142 colecistectomías laparoscópicas tras una PA biliar²⁴⁴, los pacientes con un índice de Ranson ≥ 3 intervenidos durante la primera semana de ingreso tuvieron una tasa de conversión a cirugía abierta y una estancia hospitalaria significativamente mayores que los operados a partir de la primera semana.

En 2004 se publicó un estudio retrospectivo que comparaba la evolución de pacientes con PA biliar grave o moderada con colecciones peripancreáticas según se les practicase una colecistectomía precoz o una colecistectomía programada, una vez resueltas dichas colecciones. El estudio incluye 62 pacientes con colecistectomía precoz y 89 con colecistectomía programada²⁴⁵. Aparecieron casos de sepsis (47%) y complicaciones relacionadas con la colecistectomía (44%) con mayor frecuencia en los pacientes a quienes se practicó una colecistectomía precoz en comparación con los que recibieron una colecistectomía programada (el 7 frente al 5,5%). La estancia hospitalaria también fue más prolongada. En el grupo de colecistecto-

mías tempranas, un buen número de pacientes tuvo que ser sometido a una segunda intervención para el drenaje del seudoquiste. Los autores concluyen que, en pacientes con PA biliar y colecciones peripancreáticas, la colecistectomía debería practicarse cuando la PA se haya estabilizado y las colecciones se hayan resuelto, o cuando se decida realizar intervenciones de drenaje sobre los seudoquistes ya formados (6 semanas).

Este estudio, aunque llamativo por sus resultados, aporta un nivel bajo de evidencia al tema propuesto. Es retrospectivo y posee un factor de desviación muy grave: todos los pacientes a los que se les realizó una colecistectomía precoz fueron remitidos a la UCI desde el propio centro sanitario o desde otros centros, debido a una mala evolución de la pancreatitis, muy frecuentemente a causa de una sepsis biliar. No se conoce el número total de colecistectomías tempranas practicadas que evolucionaron satisfactoriamente en sus centros de origen.

Recomendación

A los pacientes con una PA biliar leve se les debe realizar una colecistectomía en el mismo período de ingreso. Los pacientes con pancreatitis biliar grave que han desarrollado colecciones abdominales, la colecistectomía debe diferirse hasta comprobar la resolución de las colecciones o cuando éstas tengan indicación de tratamiento quirúrgico (grado de recomendación: C; nivel de evidencia: 4).

Este Consenso ha sido discutido en función de las definiciones vigentes desde el simposio sobre PA que tuvo lugar en Atlanta en septiembre de 1992¹. Actualmente se está proponiendo una revisión de estas definiciones, por lo que es posible que dentro de un cierto tiempo deban revisarse algunas de las actitudes que se proponen en este documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradley EL III, A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Ach Surg.* 1993;128:586-90.
2. Dziurkowska-Marek A, Marek TA, Nowak A, Kacperek-Hartleb T, Sierka E, Nowakowska-Dolana E. The dynamics of the oxidant-antioxidant balance in the early phase of human acute biliary pancreatitis. *Pancreatology.* 2004;4:215-22.
3. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2081-5.
4. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology.* 2001;1:237-41.
5. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20:319-22.

6. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut*. 1995;37:121-6.
7. Pérez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. 2002; 25:229-33.
8. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1999;177:7-14.
9. Malangoni MA, Martin AS. Outcome of severe acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2005;189:273-7.
10. Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Droege M, Brinkmann G, Struckmann K, et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*. 2001;1:224-9.
11. Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Büchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:429-35.
12. Gloor B, Muller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: The role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg*. 2001;136: 592-6.
13. 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.
14. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M, Sautner T, Jakesz R, Fugger R. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock*. 2000;14:320-3 [discussion 323-4].
15. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126:997-1004.
16. Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Dervenis C, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998; 115:1513-7.
17. 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.
18. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Differential prognosis of Gram-negative versus Gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: Results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis*. 1997;25: 811-6.
19. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;176:480-3.
20. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1995;222:57-65.
21. Mettu SR, Wig ID, Khullar M, Singh G, Gupta R. Efficacy of serum nitric oxide level estimation in assessing the severity of necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3:506-13 [discussion 513-4].
22. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicant E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003;133:257-62.
23. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: Bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*. 1995;18:265-70.
24. Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M, Kingsnorth A, McMahon MJ. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126:1312-22.
25. Khan AA, Parekh D, Cho Y, Ruiz R, Selby RR, Jabbour N, et al. Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the APACHE II score at 48 hours after hospital admission compared with the APACHE II score at admission. Acute physiology and chronic health evaluation. *Arch Surg*. 2002;137:1136-40.
26. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20:367-72.
27. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyaranayanan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:159-66.
28. Götzinger P, Wamser P, Exner R, Schwanzer E, Jakesz R, Függer R, et al. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: Timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003;4:205-11.
29. Götzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg*. 2002;26:474-8.
30. McKay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3:111-4.
31. Halonen KI, Pettila V, Leppaniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2002;30:1274-9.
32. Nieuwenhuijs VB, Besselink MG, van Minnen LP, Gooszen HG. Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2003;3 Suppl:111-6.
33. NIH Consensus Development Program [citado 25 Abr 2007]. Disponible en: www.consensus.nih.gov
34. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*. 2005;54:426-36.
35. Mofidi R, Duff SJ, Wigmore KK, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:738-44.
36. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis: En: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, editors. *The pancreas*. Oxford: Blackwell Science; 1998. p. 489-52.
37. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139:69-81.
38. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978;65: 337-41.
39. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25:1340-6.
40. Ranson JH, Rifkind KM, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1976;143:209-19.
41. De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 1999;27:2272-83.
42. Leese T, Shaw D. Comparison of three Glasgow multifactor prognostic scoring systems in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1988;75:460-2.
43. Larvin M. Assessment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:122-30.
44. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990;77:1260-4.
45. Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, De Diego JM, Campos R, Yanguela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*. 1993;8:682-6.
46. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suaza Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology*. 2004;4: 42-8.
47. Johnson DC, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4:1-6.
48. Papachristou GI, Papachristou DJ, Ayala H. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O

- score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6:279-85.
49. Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 1989;27:19-37.
 50. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223:603-13.
 51. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331-6.
 52. Larvin M, Chalmers AG, McMahon MJ. Dynamic contrast enhanced CT: a precise technique for the identification of pancreatic necrosis. *BMJ*. 1990;300:1425-8.
 53. Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, Kozarek RA. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg*. 2000;179:352-5.
 54. Kemppainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1996;83:924-9.
 55. London NJ, Leese T, Lavelle JM, Miller K, West KP, Watkin DF, et al. Rapid-bolus contrast-enhanced dynamic computed tomography in acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg*. 1991;78:1452-6.
 56. Rotman N, Chevret S, Pezet D, Mathieu D, Trovero C, Chergui D, et al. Prognostic value of early computed tomographic scans in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 1994; 179: 538-44.
 57. Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A. Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1988;155:457-66.
 58. 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.
 59. Poves Prim I, Fabregat Pous J, García Borobia FJ, Jorba Martí R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:705-13.
 60. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-52.
 61. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
 62. Rettall C, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2003;40:117-49.
 63. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2130-4.
 64. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7018-23.
 65. Tooouli J, Brook-Smith M, Bassi C, Caar-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; Suppl 17:15-39.
 66. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. UK Working Party on Acute Pancreatitis. *Gut*. 2005;54 Suppl 3:1-9.
 67. Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 2379-400.
 68. Polyzopoulou E, Bikas C, Danikas D, Koutras A, Kalfarentzos F, Gogos CA. Baseline hypoxemia as a prognostic marker for pulmonary complications and outcome in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49:150-4.
 69. Raghu MG, Wig JD, Kochhar R, Gupta D, Gupta R, Yadav TD, et al. Lung complications in acute pancreatitis. *JOP*. 2007;8:177-85.
 70. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2022-44.
 71. Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2002;2:104-7.
 72. Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, et al. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3314-23.
 73. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007;132:1127-51.
 74. Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Tooouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut*. 1988;29:1402-7.
 75. Stevens M, Esler R, Asher G. Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain. *Appl Nurs Res*. 2002; 15: 102-10.
 76. Bernhardt A, Kortgen A, Niesel HCh, Goertz A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis: prospective study of 121 patients. *Anaesthesia Reanim*. 2002;27:16-22.
 77. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89:298-302.
 78. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899-903.
 79. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol*. 2000;28:91-5.
 80. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. 1986;91:433-8.
 81. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88:975-9.
 82. Le Mée J, Paye F, Sauvanet A, O'Toole D, Hammel P, Marty J, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2001;136:1386-90.
 83. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC, Mayer AD, McMahon MJ, Dickson AP, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*. 1985;2:403-7.
 84. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*. 1990;77:1260-4.
 85. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;2:201-5.
 86. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989;76:177-81.
 87. Lankisch PG, Droege M, Becher R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1849-51.
 88. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006;6:206-9.
 89. Levy P, Heresbach D, Pariente EA, Bomchovitz A, Delcenserie R, Millat B, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut*. 1997;40:262-6.
 90. Sax HC, Warner BW, Talamini MA, Hamilton FN, Bell RH, Fischer JE, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg*. 1987;153:117-24.
 91. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168:311-7.
 92. Xian-li H, Qing-jiu M, Jian-guo L, Yan-kui C, Xi-lin D. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin Nutr Suppl*. 2004;1:43-7.
 93. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2000;87:1375-81.
 94. Cassim MM, Allardice DB. Pancreatic secretion in response to jejunal feeding of elemental diet. *Ann Surg*. 1974;180: 228-31.

95. Vu MK, Van der Veen PP, Frölich M, Souverijn JH, Biemond I, Lamers CB, et al. Does jejunal feeding activate exocrine pancreatic secretion? *Eur J Clin Invest.* 1999;29:1053-9.
96. Nordenstrom J, Thorne A. Benefits and complications of parenteral nutritional support. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:531-7.
97. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
98. Trice S, Melnik G, Page CP. Complications and costs of early postoperative parenteral versus enteral nutrition in trauma patients. *Nutr Clin Pract.* 1997;12:114-9.
99. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;286:944-53.
100. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002837.
101. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328:1407-12.
102. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:143-56.
103. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical randomized study. *Ann Surg.* 2006;244:959-65.
104. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2255-62.
105. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21:14-20.
106. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, 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.
107. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg.* 2005; 48: 298-306.
108. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or = 6). *Pancreatology.* 2003;3:406-13.
109. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg.* 1997;84:1665-9.
110. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Nutrición enteral total vs nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99:264-9.
111. Sun B, Gao Y, Xu J, Zhon XL, Zhon ZO, Lin C, et al. Role of individually staged nutritional support in the management of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004; 3:458-63.
112. McNaught CE, Woodcock NP, Mitchell CJ, Rowley G, Johnstone D, Macfie J. Gastric colonization, intestinal permeability and septic morbidity in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2:463-8.
113. Kotani J, Usami M, Nomura H, Iso A, Kasahara H, Kuroda Y, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1999;134:287-92.
114. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckert CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19:453-60.
115. Hallay J, Kovács G, Szatmári K, Bakó A, Szentkereszty Z, Lakos G, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:1488-92.
116. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:42-7.
117. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:355-73.
118. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001;29:2264-70.
119. Olah A, Pardavi G, Belagyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition.* 2002;18:259-62.
120. Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, Imrie CW, McKay CJ, Carter R. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol.* 2000;28:23-9.
121. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Munay 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.
122. Pandey SK, Ahuja V, Joshi YK, Sharma MP. A randomized trial of oral refeeding compared with jejunal tube refeeding in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23:53-61.
123. Pupelis G, Snippe K, Plaudis H, Rudakovska M. Early oral feeding in acute pancreatitis: an alternative approach to tube feeding. Preliminary report. *Acta Chir Belg.* 2006;106:181-6.
124. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:1103-7.
125. Lasztity N, Hamvas J, Biro L, Németh E, Marosvölgyi T, Decsi T, et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis: a prospective randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2005;24:198-205.
126. Ockenga J, Borchart K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr.* 2002;21:409-16.
127. De Beaux AC, O'Riordain MG, Ross JA, Jodozi L, Carter DC, Fearon KC. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. *Nutrition.* 1998;14:261-5.
128. Zhao G, Wang CY, Wang F, Xiong JX. Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2105-8.
129. Sahin H, Mercanligil SM, Inanc N, Ok E. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Feb 21; [Epub ahead of print].
130. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Ramírez-Barba EJ. Nutritional support in severe acute pancreatitis. Controlled clinical trial. *Nutr Hosp.* 1996;11:160-6.
131. Pupelis G, Austrums E, Jansone A, Sprucks R, Wehbi H. Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg.* 2000;166:383-7.
132. Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition.* 2001;17: 91-4.
133. Austrums E, Pupelis G, Snippe K. Postoperative enteral stimulation by gut feeding improves outcomes in severe acute pancreatitis. *Nutrition.* 2003;19:487-91.
134. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997;122:356-61.
135. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet.* 1995;346:663-7.
136. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. 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 [discussion 118-20].
137. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:198-201.

138. Manes G, Uomo I, Mechise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo C. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1348-53.
139. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002941.
140. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* 2001;22:28-31.
141. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18:CD002941.
142. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* 2002;26:372-6.
143. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis.* 2003;37:208-13.
144. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, Rupprecht H. Intraabdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 1998;26:2010-5.
145. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Rosso E, Hartley MN, Garvey C, et al. Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy. *Br J Surg.* 2003;90:1542-8.
146. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kemppainen EA, Hietaranta AJ, et al. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas.* 2000;21:266-71.
147. Hungness ES, Robb BW, Seeskin C, Hasselgren PO, Luchette FA. Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile? *J Am Coll Surg.* 2002;194:740-4 [discussion 744-5].
148. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:481-7.
149. Uomo G, Visconti M, Manes G, Calise F, Laccetti M, Rabitti PG. Nonsurgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 1996;12:142-8.
150. Tsiotis GG, Luque-de Leon E, Soreide JA, Bannon MP, Ziebtow SP, Baerga-Varela Y, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg.* 1998;175:91-8.
151. Nordback I, Paajanen H, Sand J. Prospective evaluation of a treatment protocol in patients with severe acute necrotising pancreatitis. *Eur J Surg.* 1997;163:357-64.
152. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000;232:619-26.
153. Kalfarentzos FE, Kehagias J, Kakkos SK, Petsas T, Kokkinis K, Gogos CA, et al. Treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:3249-56.
154. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173:71-5.
155. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg.* 2006;243:154-68.
156. Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Büchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9:429-35.
157. Traverso LW, Kozarek RA. Pancreatic necrosectomy: definitions and technique. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:436-9.
158. Sriram PV, Kaffes AJ, Rao GV, Reddy DN. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels. *Endoscopy.* 2005;37:231-5.
159. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. *Am J Roentgenol.* 1998;170:969-75.
160. Endlicher E, Volk M, Feuerbach S, Schölmerich J, Schäffler A, Messmann H. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:2225-8.
161. Adler DG, Chari ST, Dahl TJ, Farnell MB, Pearson RK. Conservative management of infected necrosis complicating severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:98-103.
162. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ, Casillas VJ, et al. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:565-71.
163. Flati G, Andren-Sandberg A, La Pinta M, Porowska B, Carboni M. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: Pathophysiology, prevention, and treatment. *Pancreas.* 2003;26:8-14.
164. Uomo G, Molino D, Visconti M, Raguzzino A, Manes G, Rabitti PG. The incidence of main pancreatic duct disruption in severe biliary pancreatitis. *Am J Surg.* 1998;176:49-52.
165. Neoptolemos JP, London NJ, Carr-Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1993;80:94-9.
166. Lau ST, Simchuk EJ, Kozarek RA, Traverso LW. A pancreatic ductal leak should be sought to direct treatment in patients with acute pancreatitis. *Am J Surg.* 2001;181:411-5.
167. Arvanitakis M, Delhayre M, De Maertelaere Y, Bali M, Wiant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2004;126:715-23.
168. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol.* 2004;18:303-6.
169. Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg.* 2001;88:190-9.
170. Brunaud L, Sebag H, Marchal F, Verdier A, Bresler L, Tortuyaux JM, et al. Evaluation of somatostatin or octreotide efficacy in the treatment of external pancreatic fistulas. *Ann Chir.* 2001;126:34-41.
171. Kozarek RA. Endoscopic therapy of complete and partial pancreatic duct disruptions. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 1998;8:39-53.
172. Telford JJ, Farrell JJ, Saltzman JR, Shields SJ, Banks PA, Lichtenstein DR, et al. Pancreatic stent placement for duct disruption. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:18-24.
173. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R, Hawes RH, Cotton PB. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:568-75.
174. Kozarek R, Hovde O, Attia F, France R. Do pancreatic duct stents cause or prevent pancreatic sepsis? *Gastrointest Endosc.* 2003;58:505-9.
175. Seewald S, Brand B, Groth S, Omar S, Mendoza G, Seitz U, et al. Endoscopic sealing of pancreatic fistula by using N-buty1-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:463-70.
176. Cothren CC, McIntyre RC Jr, Johnson S, Stiegmann GV. Management of low-output pancreatic fistulas with fibrin glue. *Am J Surg.* 2004;188:89-91.
177. Howard TT, Rhodes GT, Selzer DJ. Roux-en-Y internal drainage is the best surgical option to treat patients with disconnected duct syndrome after severe acute pancreatitis. *Surgery.* 2001;130:714-9.
178. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology.* 1987;93:1315-20.
179. Büchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000;232:619-26.
180. Ashley SW, Pérez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD, Whang EE, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg.* 2001;234:572-9.
181. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: Nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* 2005;30:243-7.

182. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2:565-73.
183. Connor S, Raraty MGT, Neoptolemos JP, Layer P, Runzi M. Does infected pancreatic necrosis require immediate or emergency debridement? *Pancreas*. 2006;33:128-34.
184. Baril NB, Ralls PW, Wren SM, Selby RR, Radin R, Parekh D, et al. Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann Surg*. 2000;231:361-7.
185. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas*. 2007;34:399-404.
186. Kivilaakso E, Fraki O, Nikki P, Leminen M. Resection of the pancreas for fulminant pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152:493-8.
187. Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg*. 1997;21:155-61.
188. De Waele J, Hoste E, Blot S, Hesse U, Pattyn P, De Hemptinne B, et al. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis. *Critical Care*. 2004;8:504R-11R.
189. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 1998;42:1-13.
190. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20:1-3.
191. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg*. 2000; 232:175-80.
192. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, Sutton R, Rosso E, Garvey CJ, et al. Minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Dig Surg*. 2003;20:270-7.
193. Connor S, Alexakis N, Neal T, Raraty M, Shanel P, Evans J, et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Dig Surg*. 2004;21:297-304.
194. Connor S, Alexakis N, Raraty MG, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery*. 2005;137:499-505.
195. Castellanos G, Piñero A, Serrano A, Llamas C, Fuster M, Fernández JA, et al. Translumbar retroperitoneal endoscopy. *Arch Surg*. 2005;140:952-5.
196. Adamson GD, Cuschieri A. Multimedia article. Laparoscopic infracolic necrosectomy for infected necrosectomy for infected pancreatic necrosis. *Surg Endosc*. 2003;17:1675.
197. Zhou ZG, Zheng YC, Shu Y, Hu WM, Tian BL, Li OS, et al. Laparoscopic management of severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27:46-50.
198. Ammori BJ. Laparoscopic transgastric pancreatic necrosectomy for infected pancreatic necrosis. *Surg Endosc*. 2002;16: 1362.
199. Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc*. 2001;15:1221-5.
200. Hamad GG, Broderick TJ. Laparoscopic necrosectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2000;10:115-8.
201. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1996;111:755-64.
202. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:7-17.
203. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, De Weerth A, et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:92-100.
204. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (I). *Gastrointest Endosc*. 2004;59:873-9.
205. Baillie J. Pancreatic pseudocysts (II). *Gastrointest Endosc*. 2004;60:105-13.
206. Forsmark CE, Baillie J. AGA institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132:2022-44.
207. Ferrucci JT, Mueller PR. Interventional approach to pancreatic fluid collections. *Radiol Clin North Am*. 2003;41:1217-26.
208. Baron TH, Morgan DE. The diagnosis and management of fluid collections associated with pancreatitis. *Am J Med*. 1997;102:555-63.
209. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Frishman EK, Zinder MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:411-7.
210. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *Surgery*. 1992;111:123-30.
211. London NJM, Neoptolemos JG, Lavelle J. Serial computed tomography scanning in acute pancreatitis: a prospective study. *Gut*. 1989;30:397-403.
212. Bradley EL III, Clements JL Jr, Gonzales AC. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. *Am J Surg*. 1979;137:135-41.
213. Lim SJ, Alasad R, Wayne JD, Rao S, Rademaker A, Bell R, et al. Preoperative evaluation of pancreatic cystic lesions: cost-benefit analysis and proposed management algorithm. *Surgery*. 2005;138:672-80.
214. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Thng CH, et al. Pancreatic cysts: a proposed management algorithm based on current evidence. *Am J Surg*. 2007;193:749-55.
215. Hariri M, Slivka A, Carr-Locke DL, Banks P. Pseudocyst drainage predisposes to infection when pancreatic necrosis is unrecognized. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1781-4.
216. Beckingham IJ, Krige JEJ, Bornman PC, Terblanche J. Long term outcome of endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:71-4.
217. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg*. 2002;235:751-8.
218. Andren-Sandberg Å, Dervenis C. Pancreatic pseudocysts in the 21st Century (II): classification, pathophysiology, anatomic considerations and treatment. *JOP*. 2004;5:8-24.
219. Siriwardena AK. Contemporary management of pancreatic pseudocysts. *Pancreatology*. 2005;5:507-9.
220. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De La Rue SA, et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy*. 2006;38:355-9.
221. Lang EK, Paolini RM, Pottmeyer A. The efficacy of palliative and definitive percutaneous versus surgical drainage of pancreatic abscesses and pseudocysts: a prospective study of 85 patients. *South Med J*. 1991;84:55-64.
222. Perrot M, Berney T, Bühler L, Delgalillo X, Menthé G, Morel P. Management of bleeding pseudoaneurysms in patients with pancreatitis. *Br J Surg*. 1999;86:29-32.
223. Van Sonnenberg E, Wittich G, Chon K. Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *Am J Roentgenol*. 1997; 168:979-84.
224. Mithöfer K, Mueller PR, Warshaw AL. Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J Surg*. 1997; 21: 162-8.
225. Men S, Akhan O, Köroglu M. Percutaneous drainage of abdominal abscess. *Eur J Radiol*. 2002;43:204-18.
226. Cinat ME, Wilson SE, Din AM. Determinants for successful percutaneous image-guided drainage of intra-abdominal abscess. *Arch Surg*. 2002;137:845-9.
227. Venu RP, Brown RD, Marrero JA, Pastita BJ, Frakes JT. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic abscess: technique and results. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:391-5.
228. Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, Muotardier V, Delprio JR. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. *Endoscopy*. 2001;33:473-7.
229. Compañy L, Sáez J, Martínez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3:144-8.
230. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangio-pancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005; 200:869-75.
231. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papilotomy. *N Engl J Med*. 1993;328:228-32.

232. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. 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.
233. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet.* 1988;2:979-83.
234. Nowak A, Nowakowska-Dulawa E, Marek T. Final results of the prospective, randomized controlled study on endoscopic sphincterotomy versus conventional management in acute biliary pancreatitis. *Gastroenterology.* 1995;108:380A.
235. Oriá A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007;245:10-7.
236. Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3211-4.
237. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD003630.
238. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cho-angiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000;231:82-7.
239. Hernández V, Pascual I, Almela P, Afán R, Herreros B, Sanchez V, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2417-23.
240. Vázquez-Iglesias JL, González-Conde B, López-Roses L. Endoscopic sphincterotomy for prevention of the recurrence of acute biliary pancreatitis in patients with gallbladder in situ: long-term follow-up of 88 patients. *Surg Endosc.* 2004;18:1442-6.
241. Siegel JH, Veerappan A, Cohen SA, Kasmin FE. Endoscopic sphincterotomy for biliary pancreatitis: an alternative to cholecystectomy in high-risk patients. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:573-5.
242. Welbourn CR, Beckly DE, Eyre-Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gallstone pancreatitis. *Gut.* 1995;37:119-20.
243. Elfstrom J. The timing of cholecystectomy in patients with gallstone pancreatitis. A retrospective analysis of 89 patients. *Acta Chir Scand.* 1978;144:487-90.
244. Tang E, Stain SC, Tang G, Froes E, Berne TV. Timing of laparoscopic surgery in gallstone pancreatitis. *Arch Surg.* 1995; 130:496-9.
245. Nealon WH, Bawdeniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg.* 2004;239:741-9.