

# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## VÍAS BILIARES Y PÁNCREAS

### Pancreatitis aguda

Enrique de-Madaria

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

#### PALABRAS CLAVE

Pancreatitis aguda  
necrosante;  
Pronóstico;  
Radiación;  
Nitrógeno ureico en  
sangre;  
Fluidoterapia;  
Proteínas angiogénicas;  
BISAP

#### Resumen

Se han seleccionado 8 estudios por su relevancia clínica en el campo de la pancreatitis aguda (PA). En un ensayo clínico multicéntrico se comprobó que el tratamiento de la necrosis pancreática infectada mediante drenaje, seguido, en caso de mala evolución, por desbridamiento retroperitoneal videoasistido, era superior a la cirugía abierta clásica en cuanto a costes y complicaciones. Un estudio retrospectivo analizó la radiación proveniente de la tomografía computarizada recibida por pacientes con PA necrosante, alertando sobre la alta dosis administrada, que podría tener efectos cancerígenos relevantes. En un trabajo retrospectivo multicéntrico se confirma la utilidad de la medición del nitrógeno ureico en sangre al ingreso y a las 24 h en la predicción de mortalidad por PA. En un estudio prospectivo sobre fluidoterapia se describe que una cantidad de fluidos escasa o bien excesiva en las primeras 24 h de ingreso se relaciona con peor evolución. En 2 estudios se analiza el sistema pronóstico BISAP al ingreso por PA; es útil en el contexto de PA en general, pero no aporta nada en el subgrupo de pacientes que precisó ingreso en unidad de cuidados intensivos. Por último, en 2 trabajos se muestra un poder pronóstico muy prometedor de los factores angiogénicos determinados en suero en la PA.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Necrotizing acute  
pancreatitis;  
Prognosis;  
Radiation;  
Blood urea nitrogen;  
Fluid therapy;  
Angiogenic proteins;  
BISAP

#### Acute pancreatitis

#### Abstract

The present review discusses eight studies, selected for their clinical importance in the field of acute pancreatitis (AP). A multicenter clinical trial demonstrated that treatment of infected pancreatic necrosis through drainage, followed by video-assisted retroperitoneal debridement in patients with poor clinical course, was superior to classical open surgery in terms of costs and complications. A retrospective study analyzed the radiation from computed tomography received by patients with necrotizing AP and warned of the high dose administered, which could have significant carcinogenic effects. A multicenter retrospective study confirmed the utility of measuring blood urea nitrogen

at admission and at 24 hours in predicting mortality due to AP. A prospective study of fluid therapy reported that inadequate or excess fluid administration in the first 24 hours of admission were related to poor outcome. Two studies analyzed the bedside index for severity in AP (BISAP) score at admission; this scoring system was useful in AP in general but not in the subgroup of patients requiring admission to the intensive care unit. Lastly, two studies showed the highly promising prognostic value of determining serum concentrations of angiogenic factors in AP.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Minimally invasive step-up approach versus open necrosectomy in necrotizing pancreatitis: a randomized controlled multicenter trial<sup>1</sup> (comunicación oral)

Una de las causas más frecuentes de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda (PA) es la infección de la necrosis pancreática. Tradicionalmente se ha seguido el axioma de que la infección de necrosis se trata mediante cirugía abierta, lo que no evita que haya una gran mortalidad posquirúrgica e importantes secuelas. En las últimas décadas se han desarrollado técnicas de cirugía mínimamente invasiva (incluyendo la necrosectomía por endoscopia) y drenaje percutáneo y endoscópico de colecciones pancreáticas; no obstante, hasta ahora se trataba fundamentalmente de series de casos, en general de un solo centro hospitalario. El trabajo de Van Santvoort et al<sup>2</sup>, publicado recientemente en la revista *New England Journal of Medicine*, es un estudio aleatorizado, multicéntrico, holandés que supone uno de los mayores avances en el manejo de la pancreatitis en la última década. La hipótesis del estudio es que la necrosis infectada puede tratarse como un absceso: colocación de un drenaje para extraer el pus a tensión, dejar un catéter de descompresión, tratar la infección y, una vez la necrosis pancreática está estéril, dejar que ésta se reabsorba. El objetivo del estudio fue comparar los resultados de 2 pautas de tratamiento de la necrosis pancreática infectada. Se incluyeron pacientes con necrosis pancreática demostrada por tomografía computarizada (TC), con infección o alta sospecha de ésta. Se excluyeron pacientes con cirugía o drenaje previo a la aleatorización y pacientes con reagudización de pancreatitis crónica.

El diseño básico del estudio se muestra en la figura 1: los pacientes con infección de necrosis pancreática se aleatorizaban a seguir un tratamiento escalonado (TE) desde un manejo de menos a más agresivo ("step-up approach") o bien un tratamiento estándar con cirugía abierta (CA), necrosectomía y drenajes colocados durante la cirugía para lavado. El TE consistía, en primer lugar, en el drenaje (percutáneo o endoscópico) de la necrosis pancreática; en caso de mala evolución se procedía a cirugía mínimamente invasiva de la necrosis: desbridamiento retroperitoneal videoasistido con lavados posquirúrgicos.

Se aleatorizaron 88 pacientes, 43 en el grupo de TE y 45 en el de CA. No se encontraron diferencias basales en cuanto a variables demográficas o gravedad de la enfermedad. La variable de resultado principal fue la combinación de muerte o morbilidad importante, que ocurrió en el 40% de los pacien-

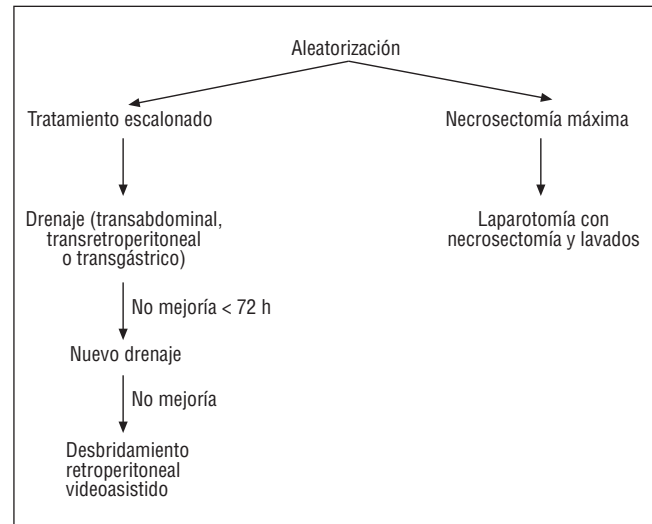
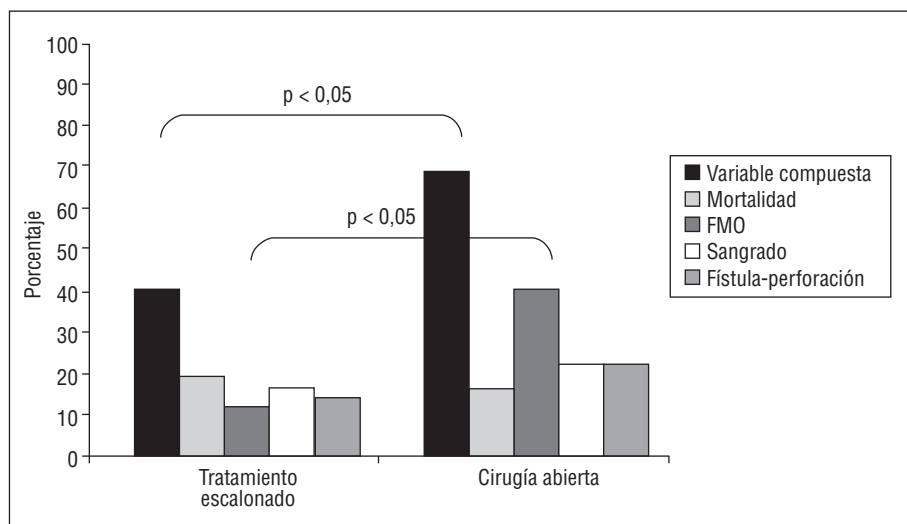


Figura 1 Esquema del estudio de Van Santvoort et al<sup>1</sup>.

tes tratados mediante TE y en el 69% de los manejados con CA ( $p = 0,006$ ). Al desgranar individualmente las diferencias entre los apartados de esta variable combinada se objetivó que las diferencias provenían únicamente de una menor frecuencia de fallo multiorgánico de nueva aparición, pero no de una menor mortalidad (fig. 2). En un tercio de los pacientes manejados mediante el TE se evitó una cirugía mayor. En cuanto a las complicaciones a largo plazo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de hernias incisionales (el 7% en TE frente al 24% en CA), diabetes de nueva aparición (el 16 frente al 38%) y uso de enzimas pancreáticas (el 7 frente al 33%). El abordaje mediante TE redujo un 12% los costes sanitarios respecto a CA (89.614 frente a 116.016 euros de costes directos e indirectos).

### Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much?<sup>2</sup> (comunicación oral)

La exposición a radiación generalmente se mide mediante la dosis efectiva (dosis de radiación sobre el cuerpo entero recibida por el paciente) expresada en Sieverts (Sv). La dosis efectiva medioambiental es de unos 3 mSv por año, lo que supone el 80-85% de la dosis recibida en general por la población. El resto (15-20%) se debe a radiación procedente



**Figura 2** Variables de resultado principales del estudio de Van Santvoort: variable compuesta e individuales analizadas. Fístula-perforación: fístula enterocutánea o perforación de órgano abdominal que requiere cirugía; FMO: fallo multiorgánico de nueva aparición; sangrado: sangrado intraabdominal que requiere cirugía.

de estudios radiológicos. En general, la dosis de radiación que recibe el cuerpo de un paciente sometido a una TC varía entre 100 a 500 veces la de una radiografía convencional, dependiendo de la parte del cuerpo estudiada<sup>4</sup>. Una radiografía de tórax supone 0,02 mSv, y una TC abdominal entre 1,52 y 10 mSv. Aunque no se ha demostrado una relación directa entre la realización de TC y la aparición de tumores, la radiación tiene un claro efecto cancerígeno. Se han realizado modelos que sugieren que el riesgo de cáncer tras la realización de una sola TC puede ser tan alto como de 1 caso por cada 80 TC realizadas<sup>5</sup>.

El objetivo del estudio fue describir la frecuencia de utilización de TC en PA necrosante, la cuantificación de la dosis de radiación efectiva por paciente, la frecuencia de intervención terapéutica tras la realización de TC y el impacto de la TC en los costes hospitalarios medios. Se examinó de forma retrospectiva a los pacientes con PA necrosante tratados en un centro de referencia durante 4 años.

Se analizaron 238 pacientes. La mediana de TC realizadas fue de 5 por paciente (osciló entre 1 y 28). La dosis efectiva media recibida fue de 40 mSv (varió entre 8 y 224 mSv). Visto en perspectiva, recibir 100 mSv se correlaciona (en modelos) con un riesgo de desarrollo de cáncer de 1/100, siendo el riesgo vital general de cáncer en la población general de 1/42. En un 20% la realización de TC conllevó una intervención invasiva (el 31% en el caso de enfermedad más grave). Curiosamente, el número de TC realizadas no fue menor en pacientes en los que se realizaron estudios de resonancia magnética (RM). Tampoco varió el número de TC en función del manejo conservador frente a quirúrgico de los pacientes. El coste hospitalario aumentó linealmente con el número de TC realizadas (desde unos 15.000 dólares con 1 TC realizada a cerca de 70.000 con 10).

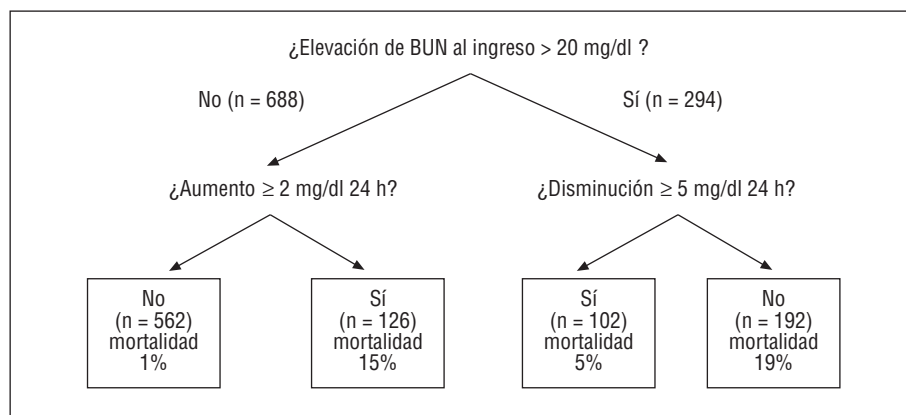
### Prognostic value of blood urea nitrogen (BUN) in the early assessment of acute pancreatitis: an international study<sup>6</sup> (comunicación oral)

El grupo del Brigham and Women's Hospital de Boston publicó en 2009 un estudio basado en datos tomados de 69 hospitales

estadounidenses<sup>7</sup> en el que se objetivó que los valores de nitrógeno ureico en sangre (BUN) estaban persistentemente elevados en pacientes que fallecían por PA respecto a los que sobrevivían. Combinando un BUN elevado al ingreso y los cambios en las primeras 24 h se conseguía un área bajo la curva en el análisis ROC para mortalidad de 0,91.

El estudio presentado por el mismo grupo en Nueva Orleans tiene como objetivo la validación externa de la medida del BUN como predictor de mortalidad, y crear una guía basada en el BUN para ayudar en la fluidoterapia de pacientes con PA. Para ello toman 3 estudios de cohortes prospectivos, del Brigham and Women's Hospital de Boston (estudio de factores pronósticos en PA, n = 642), del grupo holandés para el estudio de la pancreatitis (estudio PROPATRIA sobre probióticos en PA, n = 579) y del centro médico de la Universidad de Pittsburgh (estudio de factores pronósticos en PA, n = 186). Se detectaron diferencias significativas entre las 3 poblaciones de pacientes en cuanto a etiología de la pancreatitis, número de pacientes trasladados desde otros centros, APACHE-II al ingreso y mortalidad.

En las 3 cohortes de pacientes se encontró una relación lineal entre valores basales de BUN al ingreso y mortalidad (para un BUN entre 0 y 20 mg/dl la mortalidad osciló entre el 0 y el 5%, y para un BUN > 20 mg/dl entre el 6 y el 14%). Los pacientes cuyo BUN se elevó a las 24 h del ingreso tuvieron una mortalidad elevada (hasta el 20-57% en los pacientes en que se elevó más de 10 mg/dl). En el análisis multivariante tanto el BUN al ingreso como los cambios de éste a las 24 h fueron predictores independientes de mortalidad. Curiosamente, se comprobó cómo el efecto predictivo del BUN era totalmente independiente de los valores de creatinina, sin valor pronóstico alguno. El valor pronóstico del BUN (combinación de BUN basal elevado o aumento a las 24 h) se mostró similar en 2 de las series al APACHE-II (0,84 frente a 0,89 de APACHE-II en la serie de Boston, 0,91 frente a 0,92 en la serie de Pittsburgh, resultados estadísticamente no significativos), y mejor en una de ellas (0,82 frente a 0,72 en la serie holandesa; p < 0,05). En la figura 3 se observa un esquema muy intuitivo que los autores hacen de los datos globales de las 3 series, y que pretende ayudar en el manejo del paciente con PA guiando la fluidoterapia.



**Figura 3** Valores de nitrógeno ureico en sangre (BUN) como guía para la fluidoterapia.

### Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study<sup>8</sup> (comunicación oral)

A pesar de que toda guía de práctica clínica de PA recomienda una fluidoterapia abundante en esta enfermedad como una de las bases de su tratamiento, no se ha demostrado directamente que ello suponga un beneficio<sup>9</sup>. Se ha especulado que una fluidoterapia precoz abundante podría prevenir la aparición de necrosis pancreática al mejorar la perfusión de la microcirculación pancreática. El objetivo del estudio fue investigar la influencia de la fluidoterapia precoz (3 primeros días) en el pronóstico de la PA. Se trata de un estudio de un solo centro, de cohortes, prospectivo, en el que se incluía a todo paciente con PA ingresado en nuestra unidad. Se excluyeron pacientes con fallo orgánico al ingreso y los transferidos desde otros centros. La fluidoterapia en las primeras 24 h se decidió, generalmente, por el médico de urgencias y, posteriormente, por gastroenterólogos. Se analizaron 247 pacientes. Mediante análisis ROC para mortalidad se determinó que el mejor punto de corte para una cantidad de fluidos baja como variable de mal pronóstico fue de 2,5 l en las primeras 24 h, y de 4,4 l en las primeras 24 h para una cantidad alta de fluidos como variable de mal pronóstico. También se calculó el punto de corte para la proporción de fluidos administrados en las primeras 24 h respecto a los 3 primeros días de ingreso (P24/ 72 h), que fue del 29% (para una proporción baja como variable adversa).

El resultado del estudio multivariante se detalla en la tabla 1. La administración de menos de 2,5 l en las primeras 24 h se asoció de forma significativa e independiente a shock y mortalidad. La administración de más de 4,4 l se asoció a colecciones agudas, fallo orgánico persistente, insuficiencia renal, respiratoria e intubación orotraqueal. Un P24/ 72 h menor del 29% se asoció a necrosis, fallo orgánico persistente, insuficiencia renal, respiratoria, intubación orotraqueal y shock. Se observó que una cantidad baja de fluidos no tenía efecto alguno en el desarrollo de necrosis pancreática (área bajo la curva en análisis ROC = 0,5), pero una cantidad alta de fluidos se asociaba a complicaciones respiratorias (área bajo la curva para intubación orotraqueal de la fluidoterapia administrada en los 3 primeros días = 0,98).

**Tabla 1** Análisis multivariante del efecto de la fluidoterapia en la evolución de la pancreatitis aguda

	≤ 2,5 l 24 h	≤ 29% P24/ 72 h	≥ 4,4 l 24 h
Colecciones	ns	ns	p < 0,01
Necrosis	ns	p < 0,01	ns
FO persistente	ns	p < 0,01	p < 0,01
Insuficiencia respiratoria	ns	p < 0,01	p < 0,01
IOT	ns	p < 0,05	p < 0,05
Insuficiencia renal	ns	p < 0,01	p < 0,01
Shock	p < 0,05	p < 0,05	ns
Mortalidad	p < 0,05	ns	ns

FO: fallo orgánico; IOT: intubación orotraqueal; ns: no significativo; P24/ 72 h: proporción de fluidos de los primeros 3 días de ingreso administrados en las primeras 24 h.

### Prognostic scores for acute pancreatitis within 24 hours of admission: BISAP versus APACHE-II<sup>10</sup> (comunicación póster)

Se presentaron 2 estudios relacionados con el nuevo sistema de puntuación BISAP de pronóstico en PA, ambos españoles. BISAP es el acrónimo de las 5 variables dicotómicas que lo forman: Blood urea nitrogen, Impaired mental status, Systemic inflammatory response syndrome, Age y Pleural effusion (tabla 2). La puntuación varía entre 0 y 5 según cumpla o no cada variable (cada una equivale a 1 punto). Se describió por el grupo de Boston en 2008<sup>11</sup> y sólo se han publicado hasta ahora 3 estudios que lo evalúen (el estudio original basado en el análisis retrospectivo de una base de datos de hospitales norteamericanos, otro estudio del mismo grupo [n = 397]<sup>12</sup>, prospectivo, y un estudio del grupo de Pittsburgh [n = 185]<sup>13</sup>). Las ventajas del BISAP son su sencillez y una precisión de predicción de mortalidad similar al APACHE-II, sistema muchísimo más complejo y farragoso, con 14 variables cada una de las cuales puede puntuar entre 0 y 4 según esté más o menos alterada.

El primero de los estudios comentados evalúa BISAP frente al sistema APACHE-II en PA. Se analizaron 231 pacientes

**Tabla 2** Sistema de puntuación pronóstica BISAP

Blood urea nitrogen (BUN)	BUN > 25 mg/ dl
Impaired mental status	Alteración de la conciencia
Systemic inflammatory response syndrome	Presencia de criterios de SIRS
Age	Edad > 60 años
Pleural effusion	Presencia de derrame pleural en radiografía de tórax

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: presencia de 2 o más criterios: pulso  $\geq 90$  lpm, temperatura  $\geq 38$  o  $\leq 36$  °C,  $\geq 20$  rpm o  $pCO_2 \leq 32$  mmHg, leucocitos  $\geq 12.000$  o  $\leq 4.000/\mu l$  o  $> 10\%$  inmaduros.

consecutivos con PA en los que se calculó el sistema BISAP y APACHE-II en urgencias. La mortalidad fue del 3%. Se comparó el poder pronóstico de una puntuación en BISAP  $\geq 3$  frente a un APACHE-II  $\geq 8$ . La sensibilidad para mortalidad fue mayor para el APACHE-II que para BISAP, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo fueron mayores para el BISAP (fig. 4). El valor predictivo negativo fue similar para ambos sistemas. El área bajo la curva del análisis ROC para mortalidad y fallo orgánico persistente fue mayor para BISAP, y para necrosis pancreática el APACHE-II.

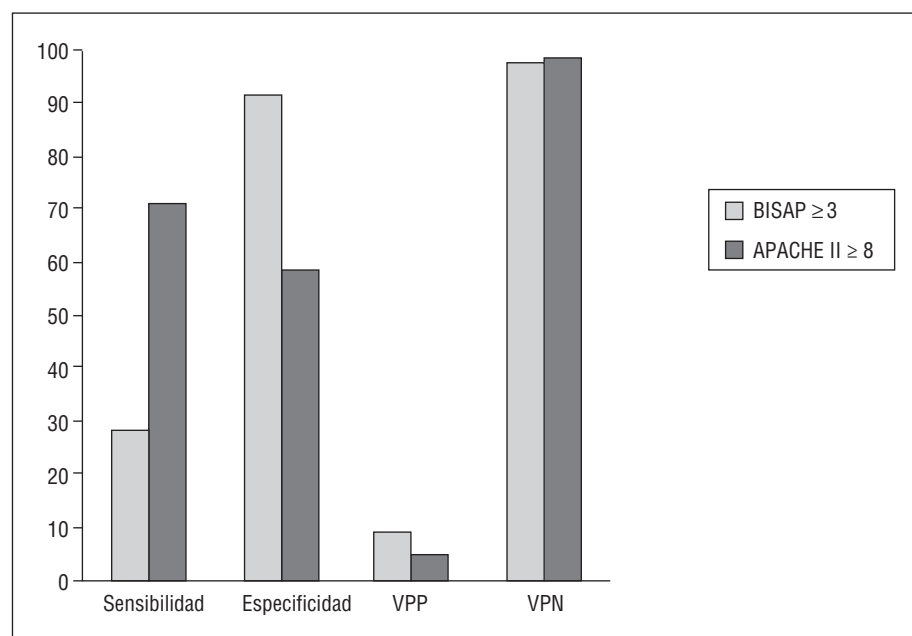
### Evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) in assessing mortality in severe acute pancreatitis<sup>14</sup> (comunicación póster)

El grupo de Santiago ha realizado un estudio acerca de la utilización del sistema de puntuación BISAP en PA grave. El objetivo fue determinar la precisión de este índice para

predecir mortalidad en el conjunto de pacientes con PA que ingresaban en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por esta enfermedad. Se analizaron 135 pacientes; la mortalidad fue del 37,7%. Una puntuación BISAP  $\geq 2$  puntos no se relacionó de forma significativa con mayor mortalidad, al contrario que variables como la necesidad de intubación orotraqueal, el desarrollo de fallo orgánico y la edad.

### Soluble angiogenic factors in patients with acute pancreatitis<sup>15</sup> (comunicación póster)

En la PA hay un incremento de la permeabilidad capilar (*vascular leak syndrome*) que contribuye a la depleción de volumen intravascular, hemoconcentración, hipotensión, fallo renal, respiratorio y shock. Este aumento de permeabilidad está regulado por factores angiogénicos (pueden promoverlo o inhibirlo). Los factores angiogénicos se han relacionado con varias enfermedades inflamatorias. Esta familia de moléculas comprende factores como la angiopoyetina 1 y 2, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el receptor tirosincinasa de la angiopoyetina o el factor de crecimiento hepatocitario. Se presentaron 2 trabajos relacionados con el valor pronóstico de los factores angiogénicos en la PA. En el primero de ellos, el grupo del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid ha estudiado en 25 casos y 30 controles los valores séricos a las 12 h y 5 días del ingreso de 9 factores angiogénicos en relación con el pronóstico de la PA. Definieron gravedad según los criterios de Glasgow y Ranson, y la evolución clínica según aparecieran complicaciones. Los factores angiogénicos se mostraron elevados en casos respecto a controles y en pancreatitis aguda grave frente a leve de forma significativa. La predicción de una evolución clínica desfavorable fue muy alta, con sensibilidades entre el 75 y el 100% y especificidades entre el 88 y el 100% dependiendo del factor estudiado, con áreas bajo la curva de hasta 0,97.



**Figura 4** Diagrama que muestra la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de BISAP frente a APACHE-II.



## Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany<sup>16</sup> (comunicación póster)

En este estudio, una colaboración entre el grupo de Pittsburgh y el de Greifswald, se midieron los factores angiogénicos angiopoyetina 1 y 2 en 169 pacientes y en 161 controles. La angiopoyetina 2 se mostró más elevada al ingreso en pacientes que posteriormente desarrollaron fallo orgánico persistente, con un área bajo la curva en el análisis ROC de 0,81, una sensibilidad del 90% y una especificidad del 67%. Los valores de angiopoyetina 2, además, permanecieron significativamente más elevados en PA grave respecto a leve hasta el séptimo día. La angiopoyetina 1 no mostró cambios entre PA grave y leve.

## Conclusiones

El tratamiento escalonado de la necrosis pancreática infectada reduce complicaciones a corto (desarrollo de fallo multiorgánico de novo) y a largo plazo (hernias incisionales, diabetes mellitus de novo y uso de enzimas pancreáticas) y disminuye los costes.

El riesgo de la exposición a radiación es un tema de salud pública significativo dada la cada vez más frecuente utilización de la TC, y la incidencia creciente de la PA. Las estrategias de reducción de exposición son cruciales: el *software* de control de exposición automática, el cambio de aparatos de TC tecnológicamente desfasados (mayor emisión de radiación), limitar las TC de seguimiento a una sola fase, la reducción del número total de exámenes TC y utilizar la RM y la colangio-RM cuando sea apropiado. Es necesario sopesar los efectos estocásticos de la TC con la verdadera necesidad de hacerlo (¿realizar la prueba de imagen variará nuestra actitud con el paciente?).

La medición del BUN predice mortalidad en la PA (BUN elevado al ingreso o aumento en 24 h). Los cambios de BUN basales y en 24 h permiten predecir el curso de la enfermedad, monitorizar la respuesta al tratamiento y guiar el manejo del paciente.

La administración de una cantidad de fluidos baja en las primeras 24 h se asocia a peor pronóstico (al menos todo paciente con PA debe recibir 2,5 l en las primeras 24 h). Una demanda alta de fluidos en las primeras 24 h se asocia a peor pronóstico (los pacientes que precisan > 4,4 l en las primeras 24 h deben someterse a una especial vigilancia). La administración de una cantidad elevada de fluidos en los primeros días de ingreso podría asociarse a complicaciones respiratorias y no previene la necrosis pancreática.

En pacientes con PA, globalmente, el sistema pronóstico BISAP es sencillo y prometedor, pero no aporta información en pacientes que precisan ingreso en UCI, sí lo hacen en ese contexto la necesidad de ventilación mecánica, la edad y el desarrollo de fallo orgánico, que predicen mortalidad.

Los factores angiogénicos, sobre todo la angiopoyetina 2, son unos marcadores muy prometedores de disfunción endotelial y gravedad en PA.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. Minimally invasive step-up approach versus open necrosectomy in necrotizing pancreatitis: a randomized controlled multicenter trial. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S65-6.
2. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1491-502.
3. Ball HD, Correa-Gallego C, Howard TJ, Zyromski NJ, House M, Pitt HA, et al. Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S855.
4. Smith-Bindman R. Is computed tomography safe? *N Engl J Med*. 2010;363:1-4.
5. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009;169:2078-86.
6. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Repas K, Besselink MG, Van Santvoort HC, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen (BUN) in the early assessment of acute pancreatitis: an international study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S66.
7. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137:129-35.
8. De-Madaria E, Soler-Sala G, López-Font I, Zapater P, Martínez J, Gómez-Escolar L, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S96.
9. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1070-6.
10. De-Madaria E, Soler-Sala G, López-Font I, Gómez-Escolar L, Sempere L, Sánchez-Fortún C, et al. Prognostic scores for acute pancreatitis within 24 hours of admission: BISAP versus APACHE-II. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S238.
11. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57:1698-703.
12. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:966-71.
13. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Sivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:435-41.
14. Larino-Noia L, Ferreira R, Álvarez-Castro A, Souto R, Iglesias-García J, Nieto L, et al. Evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) in assessing mortality in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S238.
15. Espinosa L, Linares PM, Bejerano A, López C, Sánchez A, Moreno-Otero R, et al. Soluble angiogenic factors in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S236.
16. Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, Houghton FD, Guenther A, Eagon PK, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from the United States and Germany. *Gastroenterology*. 138; Suppl 1:S238.