



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

Manejo de la pancreatitis aguda grave

Dr. José A. González González

Profesor de Medicina Interna y Gastroenterología
Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José
E. González. Universidad Autónoma de Nuevo León.
México, D. F.

Los pacientes con pancreatitis aguda (PA) representan más de 200 000 ingresos hospitalarios al año en los Estados Unidos de América, por lo que se gasta en su atención médica gran cantidad de recursos económicos.

La mortalidad estimada por PA es cercana al 5%.¹ En México, la Secretaría de Salud reportó en 2005 a la PA como la causa número 16 de mortalidad hospitalaria y ésta ocupa el 0.5% de la mortalidad global en nuestro país.²

La mayoría de los pacientes con PA se recupera sin incidentes y solamente el 20% evoluciona a la gravedad, caracterizada por el desarrollo de falla multiorgánica.

El estudio del proceso patológico en la PA incluye en forma importante las alteraciones en la microcirculación pancreática y el daño enzimático, el cual lleva a inflamación inicial de la célula acinar, edema y necrosis del tejido pancreático, inflamación y daño a órganos extrapancreáticos.³⁻⁵

En los pacientes con pancreatitis intersticial es menor la mortalidad que entre quienes desarrollan necrosis pancreática (3% y 17%, respectivamente); entre los pacientes con necrosis la mortalidad llega a ser muy elevada cuando ésta se infecta. La presencia de falla orgánica es mayor en los pacientes con necrosis pancreática, aunque no existe correlación directa entre la necrosis pancreática y la presencia o ausencia de falla orgánica. La mortalidad en pancreatitis necrotizante es baja en ausencia de falla orgánica; sin embargo, cuando existe falla de un órgano la mortalidad es del 10% y en falla multiorgánica llega a ser de 35% a 50%. La mitad de las muertes ocurre en las dos primeras semanas de evolución.⁶⁻⁹

Esto ha hecho que se estudien diversos modelos de predicción de gravedad en la PA lo que incluye marcadores de laboratorio como tripsinógeno sérico o urinario, proteína C reactiva, elastasa de leucocitos polimorfonucleares, interleucina (IL) 1, IL 6, IL 8, factor de necrosis tumoral, diversas quimiocinas, factor activador plaquetario, microalbuminuria, procalcitonina, sustancia P, antitrombina III, nitrógeno de la urea y creatinina sérica.^{10,11}

Buscando marcadores simples se ha comparado el valor del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) al ingreso y después de 24 horas con la puntuación APACHE II en un estudio en el que se incluyeron más de 13 000 pacientes y se demostró que ambos tenían valores semejantes para mortalidad.^{12,13} Son varios los mecanismos por los cuales los cambios en el BUN pueden relacionarse con la mortalidad en la PA. La hipótesis es que el BUN inicial y subsecuente puede reflejar dos modelos. En el primero, el BUN al ingreso reflejaría el estado fisiológico del paciente incluyendo la depleción de volumen intravascular y la azotemia prerrenal. Al contrario, la elevación persistente del BUN reflejaría la falla en la administración de volumen en la reanimación, falla en la función renal o un estado progresivo de balance nitrogenado negativo relacionado a catabolismo proteico inducido por la propia PA. Se ha observado además que los pacientes con elevaciones iniciales del BUN tienen un incremento en la mortalidad intrahospitalaria.^{14,15}

Otro modelo de predicción sencillo es el índice de severidad aplicado a la cabecera del paciente (*bedside index for severity in AP*, BISAP), el cual

se aplica en la cabecera del enfermo e incluye las siguientes variables: BUN > 25 mg/dl, alteración del estado mental, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (dos o más criterios), edad mayor de 60 años y derrame pleural. La presencia de tres o más de estos criterios en las primeras 24 horas de hospitalización se asocia con aumento de la mortalidad intrahospitalaria.

En un estudio donde se compararon los modelos de BISAP, APACHE y el índice de PA por tomografía en relación a la predicción de falla orgánica y mortalidad se encontró que el modelo de BISAP tiene valores semejantes a los otros y es más fácil de aplicar.¹⁶

La búsqueda de datos clínicos al ingreso, marcadores de laboratorios rutinarios o habituales, y modelos que utilizan diversas variables para predecir la gravedad de la PA así como los resultados de los diferentes modelos y sus valores no ha sido muy satisfactoria probablemente debido a que la enfermedad grave tiene una prevalencia menor al 15%; en esta situación aún pruebas con alta especificidad pueden tener bajos valores predictivos positivos. En general, todos estos estudios han demostrado altos valores predictivos negativos (90%) y bajos valores predictivos positivos (20% a 50%).¹⁶ Algunos autores han mencionado que todos estos modelos tienen un rendimiento diagnóstico similar a la evaluación clínica de un médico experto.¹⁷

El primer intento de lograr un consenso acerca de la definición de la gravedad de la PA fue el de Atlanta en 1992. Actualmente se ha cuestionado la clasificación de Atlanta así como la definición de la misma en relación a la gravedad y complicaciones de la PA.^{18,19} Otro factor que interviene en la gravedad de la pancreatitis es la obesidad.²⁰⁻²²

A pesar de la información acerca de los diferentes intentos de clasificación de la gravedad de la PA, el juicio sobre el pronóstico debe basarse en todas las evidencias, sobre todo en datos clínicos sencillos como la determinación de la respuesta inflamatoria sistémica.²³⁻²⁵ Mofidi y colaboradores²⁶ reportaron que la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) persistente fue mayor en los pacientes que fallecieron y que entre quienes presentaban SRIS al ingreso ésta no persistió y la mortalidad fue de sólo 8%.

El SRIS se define por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

1. Frecuencia cardíaca mayor o igual a 90 latidos por minuto.

2. Frecuencia respiratoria mayor o igual a 20 por minuto o PaCO₂ de 32 mmHg.
3. Temperatura mayor a 38 o menor a 36°C.
4. Leucocitos de 12 000 o < 4 000 o más de 10% de formas inmaduras (bandas).

El SRIS persistente (más de 48 horas) predice el desarrollo de falla orgánica y es uno de los factores más relevantes en el pronóstico de los pacientes con PA.^{27,28}

■ Necrosis pancreática

Cuando el insulto es mayor, durante el episodio de la PA se desarrolla necrosis pancreática. Los pacientes con PA sin necrosis pancreática habitualmente tienen buena evolución y su riesgo de morir es de 1%. Es importante mencionar que si bien se utilizan de manera intercambiable los términos de PA grave y necrosis pancreática, no todos los pacientes con necrosis tienen PA grave.

En un estudio prospectivo de 257 pacientes con PA y tomografía, realizado en la India, se evaluó la extensión de la necrosis en relación a la falla orgánica y el desarrollo de infección pancreática, y se demostró que cuanto mayor es la necrosis mayor es el riesgo de desarrollar falla orgánica y necrosis infectada.²⁹ Esta asociación no fue corroborada en un estudio realizado por Mole y colaboradores³⁰ quienes evaluaron específicamente la asociación de necrosis y falla multiorgánica; en presencia de necrosis diagnosticada por tomografía axial computarizada (TAC) sólo el 58% de los pacientes presentó falla multiorgánica y sólo el 54% de éstos tenía diagnóstico de necrosis.

Las complicaciones de la PA pueden dividirse en tempranas (durante la primera o segunda semana de evolución del cuadro clínico) y tardías.

El periodo crucial en el manejo del paciente con PA es al inicio de la hospitalización (primeras 24 horas). La decisión de enviar al paciente a la sala general o a la terapia intensiva no debe dilatarse; en diversos estudios el promedio de tiempo para el ingreso a terapia es de uno a tres días.

Las diferentes guías de manejo recomiendan la administración constante de líquidos intravenosos, oxígeno suplementario y analgésicos. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) y la Sociedad de Gastroenterología del Reino Unido, recomiendan mantener el gasto urinario en 0.5 ml/kg/hora. Las guías japonesas sugieren administrar líquidos a razón de 60 a 160 ml/kg en 24 horas

para mantener un gasto urinario de 1 ml/kg/hora.

Uno de los grandes interrogantes es si la reanimación adecuada reduce o evita la necrosis pancreática.

A pesar del concepto generalizado de que una reposición agresiva de líquidos es crucial en los pacientes con PA, muy pocos estudios en humanos han abordado este aspecto. No se han publicado artículos acerca del rol de la reposición de líquidos en PA. Banks³ y colaboradores han estudiado la hemoconcentración como riesgo de complicaciones en la PA y recientemente el grupo del Instituto de la Nutrición en México reportó el escaso valor del hematocrito en relación a complicaciones en pacientes con PA.³¹ Asimismo, Banks estudió el valor de una adecuada reanimación en relación a la prevención de la necrosis sin demostrar resultados positivos.³²

Es importante mencionar que en los pacientes que reciben más de 4 000 ml de líquidos intravenosos en las primeras 24 horas desarrollan más complicaciones respiratorias y son internados más frecuentemente en terapia intensiva. Las recomendaciones de muchos expertos es que los pacientes con depleción grave de líquidos deben recibir entre 500 y 1 000 ml cada hora durante varias horas; en aquellos que no parecen tener déficit importante de líquidos pero tienen datos de falta de volumen iniciar la reposición a 300 - 500 ml/hora, y en quienes no tienen manifestación clínica de déficit de líquidos administrar 250 a 350 ml/hora evaluando constantemente la infusión de líquidos. Los conceptos emitidos no hacen comentarios acerca del tipo de líquidos a utilizar (plasma, albúmina, coloides).³³

Los pacientes con PA grave frecuentemente están hipercatabólicos y el inicio de la alimentación debe considerarse en las primeras 36 a 48 horas de ser posible. Anteriormente ante el temor de estimular el páncreas muchos pacientes no recibían nutrición; ahora se sabe que esta glándula está en "reposo" durante su proceso de inflamación aguda. La utilización de alimentación enteral no tiene efecto deletéreo en el curso de la PA. El concepto más relevante es evitar al máximo la utilización de nutrición parenteral, conocida por sus complicaciones, una de las cuales es la hiperglucemia que aumenta las posibilidades de infección.³⁴ Diversos meta-análisis han demostrado las ventajas de la nutrición enteral al disminuir la falla orgánica, la infección y el tiempo de estancia hospitalaria.³⁵⁻⁴⁰

■ Antibióticos en pancreatitis aguda

Éste es uno de los puntos más relevantes y de más controversia últimamente en el manejo de los pacientes con PA grave. Ante la imposibilidad de realizar estudios que demuestren irrefutablemente la utilidad o no de los antibióticos, se ha recurrido a diversos meta-análisis para tratar de demostrar el papel de los antibióticos.

Los agentes infecciosos habitualmente provienen del tubo digestivo y se piensa que migran por vía linfática al conducto pancreático desde el duodeno o desde el intestino delgado, siendo conocido el importante papel de la translocación bacteriana.⁴¹

Bajo la premisa de que la administración de antibióticos en forma temprana podría prevenir la infección pancreática, diversos investigadores (Beger, Bucher, Kramer) llevaron a cabo estudios sobre el uso profiláctico de estos agentes con resultados diversos. Lamentablemente dichos estudios no tuvieron suficiente poder estadístico para aceptar en definitiva sus conclusiones,⁴²⁻⁴⁴ por lo que se propuso el uso de revisiones sistemáticas. Villatoro y colaboradores realizaron un meta-análisis en el que sugieren una mayor sobrevida general y la disminución de la infección pancreática específicamente con el uso de betalactamasas.⁴⁵ Mazaki y colaboradores⁴⁶ efectuaron otro meta-análisis donde no se demuestra reducción en la infección pancreática o infecciones no pancreáticas, como tampoco disminución de la indicación para cirugía o mortalidad pero sí reducción en la estancia hospitalaria. No se han definido aún las recomendaciones de las diversas asociaciones de antibióticos en esta patología.⁴⁷ El uso de probióticos fue evaluado en un ensayo multicéntrico de excelente diseño metodológico sin que se demostrara beneficio en los pacientes con necrosis pancreática y advirtiendo incluso un incremento en la mortalidad.⁴⁸

■ Diagnóstico de sospecha de infección pancreática

La infección pancreática es uno de los eventos más graves que pueden ocurrir en los pacientes con necrosis pancreática (15% a 20% de los casos, habitualmente después de la primera semana).

Una de los interrogantes es cuáles son los criterios a utilizar para demostrar la infección pancreática.

La mayoría de las guías de manejo en la PA consideran la punción (guiada por ecografía o TAC) en los pacientes con mala evolución clínica.

Los diferentes centros utilizan criterios diversos para realizar o no la punción ante la sospecha de infección. En nuestra institución realizamos un estudio prospectivo aplicando criterios de sospecha de infección pancreática (fiebre, leucocitosis, falla orgánica, deterioro clínico) después del séptimo día de evolución. De un total de 369 pacientes, encontramos 48 casos en los que se sospechó infección pancreática, siendo todos sometidos a una punción guiada por TAC, reportándose una sensibilidad de 100%, especificidad de 94%, y valores predictivos positivo y negativo de 58% y 100% respectivamente. La infección fue monobacteriana en el 64% de los pacientes y polibacteriana en el 36%. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron especies de estafilococo; se aisló *Candida albicans* en un único caso. No hubo complicaciones relacionadas a la punción.⁴⁹

Cuando se diagnostica la presencia de necrosis estéril, sólo se recomienda tratamiento quirúrgico temprano si existe evidencia de infarto intestinal, pseudoaneurisma o síndrome compartimental, siendo estas patologías relativamente infrecuentes.

La decisión de cuándo operar ha cambiado a raíz de los diversos estudios en los que se demostró que la intervención temprana (antes de los 21 días) tenía una elevada mortalidad.⁵⁰

En un estudio llevado a cabo en 1998 se observó que la mortalidad disminuía después de la cuarta semana de evolución.⁵¹ Asimismo, en un estudio posterior se demostró que con la cirugía que se indica después del día 29 en caso de PA mejora sustancialmente la mortalidad en comparación con los pacientes operados antes de ese tiempo, por lo que actualmente la indicación quirúrgica se hace de forma tardía. Recientemente han comenzado a evaluarse métodos alternativos radiológicos y endoscópicos, y abordajes laparoscópicos.^{52,53}

El grupo estadounidense reporta una mortalidad de 4% a 14% en los pacientes con necrosis pancreática.⁵⁴ Las guías de manejo quirúrgico de la PA necrotizante según el consenso de Heidelberg en 2002 mencionan lo siguiente:

1. La punción pancreática está indicada para diferenciar entre necrosis estéril e infectada en los pacientes con síndrome séptico.
2. La necrosis infectada es una indicación quirúrgica o de drenaje radiológico.
3. La necrosis pancreática estéril (aspiración con aguja fina negativa) debe ser

manejada de forma conservadora con intervención sólo en casos seleccionados.

4. La cirugía temprana (< 14 días de evolución) no se recomienda; debe practicarse sólo en casos específicos.
5. La intervención debe favorecer la preservación del órgano, además de una adecuada debridación y drenaje.⁵⁵

■ Conclusiones

El manejo de la PA grave ha cambiado considerablemente; aún así estamos a la espera de la revisión de los criterios de gravedad de la misma. El abordaje inicial del paciente debe considerar los marcadores de SRIS sobre todo si persiste después de las 48 horas iniciales. La extensión de la necrosis tiene un valor limitado en el pronóstico de los pacientes. La TAC no es necesaria en la mayoría de los casos en las primeras horas. Se debe evitar la utilización de nutrición parenteral tanto como sea posible. El término de “wall off necrosis” no debe confundirse con la presencia de un pseudoquistes. Los antibióticos no son necesarios en el paciente con pancreatitis necrotizante. La cirugía temprana no está indicada en caso de necrosis pancreática infectada. Se deben considerar otros tratamientos como los radiológicos, endoscópicos y por laparoscopia.

Referencias

1. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:90-95.
2. Página de la Secretaría de Salud, Información Estadística y Egresos Hospitalarios <http://sinais.salud.gob.mx/egresoshospitalarios>.
3. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994;89(8 Suppl):S78-85.
4. Kelly DM, McEntee GP, Delaney C, et al. Temporal relationship of acinar and microvascular changes caerulein-induced pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:1174-1176.
5. Bockman DE. Microvasculature of the pancreas. Relation to pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992;12:11-21.
6. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1448-1453.
7. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Risk of death from acute pancreatitis. Role of early, simple “routine” data. *Int J Pancreatol* 1996;19:15-24.
8. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994;81:890-893.
9. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or late event? *JOP* 2005;6:438-444.
10. Gonzalez-Gonzalez JA, Rodriguez-Dominguez N, Garcia-Cantu DA. Utilidad de la determinación de la microalbuminuria como factor de riesgo independiente para predecir falla orgánica y muerte en pancreatitis aguda. *Medicina Universitaria* 2009;11(45):231-237.
11. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2010;105:1196-1200.
12. Papachristou G, Muddana V, Papachristou DJ, 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* 2006;105:435-441.
13. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW, Carr-Locke D, Neoptolemos JP, Russell C, Sarr MG, eds. *The pancreas*. Oxford: Blackwell Science, 1998:489-502.

14. Bollen TL, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas* 2007;35:107-13.
15. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, et al. Low mortality and high mortality in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising de Atlanta criteria to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 2009;104:710-715.
16. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, et al. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*. 2006;6:279-85.
17. Duarte-Rojo A, Sosa-Lozano LA, Saúl A, et al. Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:244-253.
18. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an upsated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
19. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, et al. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:253-260.
20. De Sanctis JT, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Prognostic indicators in acute pancreatitis: CT vs. APACHE II. *Clin Radiol* 1997;52:842-848.
21. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-44.
22. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1247-1251.
23. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-1344.
24. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, et al. Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008;36:249-254.
25. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen (BUN) in the early assessment of acute pancreatitis: an international study. *Gastroenterology* 2010;138(5 Supplement 1):S-66.
26. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137:129-135.
27. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991;19:484-90.
28. Shaw JH, Wolfe RR. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1986;204:665-672.
29. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:159-166.
30. Mole DJ, Mc Clymont KL, Lau S, et al. Discrepancy between the extent of pancreatic necrosis and multiple organ failure score in severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2009;33:2427-2432.
31. 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.
32. Bordarin A, Shah T, Li JJ, et al. Initial intravenous hydration in acute pancreatitis contributing to unchanged mortality 1994 and 2004. *Am J Gastroenterol* 2005;100:S 714.
33. Pandolfi SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007;132:1127-1151.
34. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624-1633.
35. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;10:1070-1076.
36. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407-1409.
37. O'Keefe SJ, Lee RB, Li J, et al. Trypsin secretion and turnover in patients with acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G181-G187.
38. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:432-439.
39. Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431-434.
40. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006;244:959-967.
41. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999;3:252-62.
42. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
43. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103:1902-8.
44. Kramer KM, Levy H. Prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: the beginning of an era. *Pharmacotherapy* 1999;19:592-602.
45. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD002941.
46. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:674-84.
47. Wu BU, Conwell D. Acute pancreatitis Part I: Approach to early management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:410-416.
48. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
49. Gonzalez-Gonzalez JA, Calderon-Lozano IE, Maldonado-Garza HJ, et al. Value of clinical criteria to indicate a CT-FNA in the diagnosis of infected acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:104-112.
50. Mier J, Leon EL, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-5.
51. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, et al. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-684.
52. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007;142:1194-1201.
53. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-502.
54. Parikh PY, Pitt HA, Kilbane M, et al. Pancreatitis necrosectomy: North American mortality is much lower than expected. *J Am Coll Surg* 2009;209:712-9.
55. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-73.