

ARTÍCULOS ORIGINALES

Pancreatitis Aguda Necrótica en la Unidad de Cuidados Intensivos: Una Comparación entre el Tratamiento Médico Conservador y Quirúrgico

¹William Millian J., ^{1*}José Portugal S., ¹Richard Laynez Ch., ²Cesar Rodríguez A., ²Javier Targarona ^{2*} Luis Barreda C.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar el pronóstico del tratamiento médico y quirúrgico de pacientes con pancreatitis aguda necrótica.

INTRODUCCION: El tratamiento de pancreatitis aguda severa es multidisciplinario y requiere la evaluación de los pacientes día a día, esto permite observar los cambios y dar terapia oportuna. El tratamiento incluye: admisión en UCI, fluidos, nutrición y antibióticos, así como otros soportes de vida para paciente crítico. Con esto, los pacientes pueden ser tratados conservadoramente o si fuese necesario; con intervención quirúrgica.

METODOS: Un estudio retrospectivo de pacientes con pancreatitis aguda necrótica, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, entre enero del 2004 a agosto del 2006. Los pacientes con pancreatitis aguda necrótica sin signos de sepsis fueron sometidos a tratamiento médico conservador. Se realizó una punción aspiración con aguja fina, a partir de la cuarta semana, a los pacientes con pancreatitis aguda necrótica y sepsis persistente. Previamente se descartó y erradicó todos los focos infecciosos no pancreáticos. Todos los pacientes con coloración Gram. ó cultivo positivo fueron sometidos a cirugía de inmediato.

RESULTADOS: Setenta pacientes con pancreatitis aguda necrótica fueron incluidos, de los cuales 36 (51%) tuvieron pancreatitis aguda necrótica estéril con tratamiento médico conservador y 34 (49%) tuvieron pancreatitis aguda necrótica infectada con tratamiento quirúrgico. El promedio de edad fue 55.19 vs. 57.65 ($p=0.57$). El promedio de amilasas 1421.74 vs. 1402.45. ($p=0.96$). El índice de severidad tomográfica fue 8.47 vs. 8.79 ($p=0.36$). Apache II fue 8.22 vs. 9 ($p=0.46$). El promedio de órganos fallados 0.39 vs. 0.68. ($p=0.19$). La estancia en UCI fue de 10.75 vs. 26.5 días ($p<0.05$). La estancia hospitalaria total fue 46.47 vs. 57.26 días. ($p<0.05$). La mortalidad (3/36)8.3% vs. (9/34) 26.5% ($p<0.05$) para el tratamiento médico conservador vs. tratamiento quirúrgico respectivamente.

Del seguimiento de pacientes que llegaron a consulta entre el 1-12 meses, después del alta hospitalaria, presentaron: Pseudoquiste pancreático 9/36 (25%) vs. 8/34(23.5%); dolor abdominal recurrente 3/36 (8.3%) vs. 4/34 (11.8%); pancreatitis aguda recidivante 3/36 (8.3%) vs. 2/34 (5.8%); ninguna molestia 4/36 (11.1%) vs. 3/34 (8.8%) sin diferencias significativas para tratamiento médico conservador vs. Tratamiento quirúrgico respectivamente.

CONCLUSIONES: Pacientes con pancreatitis aguda necrótica estéril pueden ser tratados con tratamiento médico conservador, con menor mortalidad y sin afectar la estancia hospitalaria en comparación con las pancreatitis agudas necróticas infectadas.

PALABRAS CLAVES: Pncreatitis agudo, cuidado intensivo, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-3: 195-200

1 Médicos Intensivistas UCI-II. 1*.Jefe de la UCI-II

2 Médicos Cirujanos Unidad de Pancreatitis Aguda Grave. 2* Jefe de la UPAG Del Departamento de Cuidados Intensivos y la Unidad de Pancreatitis aguda grave del Hospital Nacional Edgardo Rabagliati Martins. Lima-Perú.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the prognosis of patients with necrotic acute pancreatitis receiving medical and surgical treatments.

SUMMARY: The severe acute pancreatitis treatment is multidisciplinary and requires a daily evaluation of the patient that will allow to observe changes and apply therapy in due time. The treatment includes: Admission in the ICU, fluids, nutrition and antibiotics, as well as other life supports for high-risk patients. Thus, patients undergo conservative treatment or, if it is necessary, surgery.

METHODS: A retrospective study of patients with necrotic acute pancreatitis admitted to the ICU between January 2004 and August 2006.

The patients with necrotic acute pancreatitis without signs of sepsis underwent a conservative medical treatment, while fine needle puncture-aspiration was performed in all patients who were suffering from necrotic acute pancreatitis and persistent sepsis four weeks after their admission and after discarding and eradicating every non-pancreatic focus of infection. All Gram stain or culture positive patients underwent surgery immediately.

RESULTS: Seventy patients with necrotic acute pancreatitis were included in the study. Thirty-six patients (51%) suffered acute pancreatitis with sterile necrosis and underwent a conservative treatment, while 34 patients (49%) developed acute pancreatic with infected necrosis and underwent surgery. The average age was 55.19 vs. 57.65 ($p=0.57$). The average amylase was 1421.74 vs. 1402.45. ($p=0.96$). The tomography severity index was 8.47 vs. 8.79 ($p=0.36$). The Apache II was 8.22 vs. 9 ($p=0.46$). The average number of failed organs was 0.39 vs. 0.68. ($p=0.19$). The ICU stay was 10.75 vs. 26.5 days ($p<0.05$) while the total hospital stay was 46.47 vs. 57.26 days ($p<0.05$). The mortality rate was (3/36) 8.3% vs. (9/34) 26.5% ($p<0.05$) for conservative medical treatment vs. surgical treatment, respectively.

Between the first and the twelfth month the evaluated patients who attended consultation, after discharge, showed: pancreatic pseudocyst 9/36 (25%) vs. 8/34(23.5%); recurring abdominal pain 3/36 (8.3%) vs. 4/34 (11.8%); and relapsing acute pancreatitis 3/36 (8.3%) vs. 2/34 (5.8%); while 4/36 (11.1%) vs. 3/34 (8.8%) did not show any problem. There were not significant differences between the conservative and the surgical medical treatment, respectively.

CONCLUSIONS: Patients suffering acute pancreatitis with sterile necrosis can undergo conservative medical treatment which will result in a lower mortality rate, while the hospital stay, in comparison with acute pancreatitis with infected necrosis, will not be affected.

KEY WORDS: Acute pancreatitis, Intensive Care Unit, Medical Therapy, Surgical Therapy.

INTRODUCCIÓN

En años recientes, el tratamiento de la pancreatitis aguda severa a variado desde tratamiento quirúrgico temprano a tratamiento médico en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ^(1, 10,14). Pacientes con pancreatitis severa, caracterizado por la presencia de fallo de órgano y/o necrosis de mas del 30%, el pronóstico es diferente, con alta mortalidad y morbilidad ^(2, 4, 11,12), que las pancreatitis agudas leves, debido, principalmente, a la falla orgánica múltiple. El ingreso de estos pacientes a las UCIs, ha permitido un adecuado tratamiento de soporte como: resucitación con fluidos, nutrición enteral, óptimo medio interno, así como adecuado soporte respiratorio; buscando que prevenir, revertir o atenuar la disfunción orgánica. Por esto, pacientes con pancreatitis necrotica aguda es recomendable su ingreso a UCI y su manejo este a cargo de un equipo multidisciplinario. ^(3, 9,13). Esto permite el seguimiento de estos pacientes críticos, paso a paso, con el aprendizaje, de que, no todo paciente con pancreatitis necrotica, requiere cirugía.

Las pancreatitis necroticas, pueden evolucionar con necrosis estéril o con necrosis infectada. En el caso de necrosis

pancreática infectada la guía de la Asociación Internacional de Pancreatología ⁽¹⁵⁾ recomienda que la intervención quirúrgica deba ser efectuada entre la tercera y la cuarta semana del inicio de los síntomas, hay una asociación entre la mortalidad y el tiempo de la cirugía pancreática ^(5, 6, 7,16). Necrosectomía dentro de las dos semanas a la admisión, esta asociado con una mortalidad de 100%, probablemente a causa de la hemorragia, en una situación donde la obliteración de las arteriolas no es total ⁽⁸⁾, el mayor tiempo permite que las áreas de necrosis se organicen y se demarquen logrando con esto, una mejor debridacion del tejido necrotico en un solo acto quirúrgico, reduciendo, complicaciones y costos ^(17, 18,19).

En el caso de pancreatitis necrotica estéril. Bradley y Allen ⁽²¹⁾, introducen el concepto de manejo, no quirúrgico, con tratamiento antibiótico temprano. Buchler et al ⁽²²⁾, también reporta una baja mortalidad en aquellos pacientes con necrosis estéril quienes tuvieron un tratamiento no quirúrgico. Manejo de estos pacientes consiste en un adecuado control de la severa respuesta inflamatoria con su efecto deletéreo en la función de órganos, además de la terapia de soporte intensivo, incluyendo ventilación mecánica, soporte hemodinámico, hemodiálisis, soporte nutricional y terapia antibiótica. ^(22,23)

El objetivo del presente trabajo es determinar el pronóstico de estos dos grupos de pacientes con pancreatitis necrotizante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, de setenta pacientes con pancreatitis necrotica aguda que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI-II) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Lima-Perú, entre enero del 2004 a agosto del 2006.

El diagnostico de pancreatitis aguda fue hecho por cuadro clínico típico, incluyendo dolor abdominal, nauseas, vómitos y elevación de la amilasa serica por mas de tres veces el valor superior normal (24). La estratificación de los pacientes de acuerdo a la severidad de la enfermedad fue efectuada según publicaciones previas. Necrosis fue definida por la aparición de necrosis pancreática o extrapancreatica en la tomografía helicoidal computarizada con contraste. La tomografía fue efectuada dentro de las 48 a 96 horas a la admisión y fue repetida a la semana si se dudaba del Índice de Severidad Tomográfica. Todos los pacientes recibieron terapia antibiótica profiláctica con imipener/cilastatina 500 mg c/6 horas por 14 a 21 días. Las dosis fueron reajustadas de acuerdo a la depuración de creatinina calculada.

CRITERIOS TOMOGRÁFICOS CLÁSICOS DE BALTHAZAR (25)

GRADO A	Páncreas normal.
GRADO B	Aumento de tamaño pancreático focal o difuso, alteración del contorno grandular, sin evidencia de enfermedad peripancreatica.
GRADO C	Alteraciones intrapancreatica con afectación de la grasa peripancreatica.
GRADO D	Colección liquida única mal definida.
GRADO E	Dos o más colecciones liquidas mal definidas. Presencia de gas pancreático o retroperitoneal.

INDICE DE SEVERIDAD TOMOGRAFICA (26)

GRADO DE LA CLASIFICACIÓN			
Clásica de Balthazar	Puntuación	% de necrosis	Puntuación
A	0	-	-
B	1	0	0
C	2	<33	2
D	3	33-50	4
E	4	>50	6

El índice de Severidad Tomográfica es la sumatoria de la puntuación del grado de pancreatitis según la clasificación de Balthazar y el porcentaje de necrosis.

DEFINICIONES

Insuficiencia respiratoria aguda	Pao2 < 60 mmHg, a aire ambiente o necesidad de ventilación mecánica.
Insuficiencia renal aguda	Creatinina serica > 2mg/dl tras una adecuada rehidratación de o necesidad para hemodiálisis.
Shock	Presión arterial sistólica < 90 mmHg que necesita de aminas presoras.
Sepsis: Cultivo positivo y Dos o mas signos de:	Temperatura rectal < 36 o > 38 °C. Frecuencia cardiaca > 90/min. Frecuencia respiratoria > 20/min. PaCO2 < 32 mmHg. Leucocitos < 4000 o > 12000 O bastones > 10%.
Desordenes metabólicos	Hiperglicemia > 120 mg/dl Hipocalcemia < mg/dl Desordenes de coagulación: Disminución de indice de tiempo de protrombina < 70%, Tiempo parcial de tromboplastina > 45 seg. Plaquetas < 100000.
Hemorragia gastrointestinal	Perdida de sangre > 250 ml en una vez o > 500ml/24h.

Los pacientes con pancreatitis aguda necrótica sin signos de sepsis fueron sometidos a tratamiento medico conservador. Se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF), a partir de la cuarta semana, a los pacientes con pancreatitis aguda necrótica y sepsis persistente. Previamente se descartó y erradicó todos los focos infecciosos no pancreáticos. Todos los pacientes con coloración Gram. o cultivo positivo a la PAAF, fueron sometidos a cirugía de inmediato (necrosectomia y lavado postoperatorio continuo de la cavidad necrotica).

En este grupo de pacientes, la necrosectomia digital y lavado cerrado continuo, con suero fisiológico al 0.9% en un volumen entre 6-8 litros/dia por tubo son usados para la irrigación, estos son colocados en la cabeza del páncreas y el otro a nivel de cuerpo y cola, la succión negativa, para el retorno del suero de irrigación, estuvo entre 40-60 mmHg.

El seguimiento, fue hecho en base, a la sintomatología del paciente durante sus citas en consultorio externo con su medico tratante, quien además decidía, si era necesario una ecografía o tomografía abdominal con contraste, dependiendo de las manifestaciones clínicas del paciente. El seguimiento fue durante doce meses después del alta para determinar las consecuencias tardías de las pancreatitis necróticas con tratamiento medico conservador versus tratamiento quirúrgico.

Los datos fueron procesados por el paquete estadístico para las ciencias sociales para Windows versión 11. (Statistical Package for the Social Sciences Software. SPSS para windows. Inc. Chicago, IL, USA). Variables Cuantitativas son descritas como la media ± desviación estandar de la media. La comparación de medias fueron hechas con la prueba T de student's. La comparación entre porcentajes fueron efectuados por la prueba ji cuadrado. P < 0.05 fue considerado significativo.

RESULTADOS

Setenta pacientes con pancreatitis aguda necrótica fueron incluidos, de los cuales 36 (51%) tuvieron pancreatitis aguda necrótica estéril con tratamiento médico conservador y 34 (49%) tuvieron pancreatitis aguda necrótica infectada con tratamiento quirúrgico. El promedio de edad fue 55.19 vs. 57.65 ($p=0.57$). El promedio de amilasas 1421.74 vs. 1402.45. ($p=0.96$). El índice de severidad tomográfica fue 8.47 vs. 8.79 ($p=0.36$). El Apache II fue 8.22 vs. 9 ($p=0.46$). El promedio de órganos fallados 0.39 vs. 0.68. ($p=0.19$). La estancia en UCI fue de 10.75 vs. 26.5 días ($p<0.05$). La estancia hospitalaria total fue 46.47 vs. 57.26 días. ($p<0.05$). La mortalidad (3/36)8.3% vs. (9/34) 26.5% ($p<0.05$) para el tratamiento médico conservador vs. tratamiento quirúrgico respectivamente.

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON NECROSIS INFECTADA Y ESTÉRIL

	PNI (n=34)	PNE (n=36)	p valor
Edad	57.65	55.19	0.57
Numero de Ingresos a UCI	1.65	1.19	0.00*
Estancia Total en UCI	26.50	10.75	0.00*
Estancia total en UPAG	27.58	34.24	0.09
Estancia total en Hospitalización	57.26	46.47	0.02*
Amilasas	1402.45	1421.74	0.96
Índice de Severidad Tomografica	8.79	8.47	0.36
Apache II	9.00	8.22	0.46
Criterios de Ranson	2.82	2.78	0.90
Tiempo de Colocación de SNY	7.24	5.50	0.26
Numero de recolocación de SNY	1.65	1.42	0.35
Días de inicio de Vía Oral	33.32	35.56	0.66
Mortalidad Hospitalaria	9(26.5%)	3(8.3%)	0.00*

* $P<0.05$ considerado significativo. UCI: unidad de cuidados intensivos. UPAG: unidad de pancreatitis aguda grave. SNY: sonda nasoyunal. PNI: Pancreatitis necrótica infectada. PNE: Pancreatitis necrótica estéril.

BACTERIOLOGIA DE LOS CULTIVOS DE NECROSECTOMIAS DE PACIENTES INTERVENIDOS QUIRÚRGICAMENTE

GERMEN	NÚMERO DE CULTIVOS POSITIVOS
	N=28
<i>E. coli</i>	10 (35.71%)
<i>Klepsiella pneumoniae</i>	5 (17.86%)
<i>Pseudomona auriginosa</i>	2 (7.14%)
<i>Stafilococo aureus</i>	2 (7.14%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (7.14%)
<i>Enterococo faecium</i>	2 (7.14%)
<i>Stafilococo epidermidis</i>	1 (3.57%)
<i>Candida albicans</i>	1 (3.57%)
<i>Acinetobacter baumani</i>	1 (3.57%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3.57%)
<i>Stafilococo aureus+Candida albicans</i>	1 (3.57%)

Del seguimiento de pacientes que llegaron a consulta entre el 1-12 meses, después del alta hospitalaria, presentaron: Pseudoquiste pancreático 10/36 (27.77%) vs. 8/34(23.53%); dolor abdominal recurrente 3/36 (8.33%) vs. 4/34 (11.76%); pancreatitis aguda recidivante 3/36 (8.33%) vs. 2/34 (5.88%); ninguna molestia 4/36 (11.11%) vs. 3/34 (8.8%) sin diferencias significativas para tratamiento médico conservador vs. tratamiento quirúrgico respectivamente.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra y confirma que el tratamiento médico conservador de pancreatitis necrótica, en una unidad de cuidados intensivos, es segura y efectiva.

Después de los '90; el manejo en la UCI de los pacientes con pancreatitis aguda severa, cambio sustancialmente el tratamiento de esta patología. Atrás quedaron las múltiples cirugías de debridación o necrosectomias que eran sometidas

Consultorio externo	Pancreatitis Necrótica				Total	
	Tto. Médico		Tto. Quirúrgica		Fi	%
	fi	%	Fi	%		
Pseudoquiste	10	27.77	8	23.53	18	25.71
Dolor abdominal recurrente	3	8.33	4	11.76	7	10.00
Prequirurgicocolecistectomía	4	11.11	3	8.82	7	10.00
Pancreatitis aguda recurrente	3	8.33	2	5.88	5	7.14
Pacientes perdidos	11	30.56	12	35.29	23	32.86
Ninguna molestia	4	11.11	3	8.82	7	10.00
Fístula pancreática			1	2.94	1	1.43
Eventración abdominal			1	2.94	1	1.43
Dilatación coledociana	1	2.78			1	1.43
Total	36	99.99	34	99.98	70	100

dos los pacientes, para erradicar el foco provocador de las fallas orgánicas, la tasa de mortalidad con este tratamiento fue de un 86%.⁽²⁸⁾ Nuestra experiencia era similar, los pacientes con necrosis pancreática eran sometidos a necrosectomías tempranas que se convertían en múltiples cirugías, debido a colecciones infectadas, colecciones no drenadas o hemorragias; con alta morbimortalidad.

Con el ingreso a UCI de estos pacientes, se pudo observar que pasada la potente respuesta inflamatoria sistémica, la mayoría de paciente mejora su condición clínica permitiendo un tratamiento medico conservador.

En un grupo menor, se puede observar fiebre persistente a pesar de la terapia antibiótica, y es este grupo de pacientes que tiene mayor riesgo de ser sometido a necrosectomía pancreática, con mayor morbimortalidad.

Coincidimos con diversos autores, que el pronóstico de pacientes con pancreatitis depende de la infección del tejido pancreático^(22, 29, 30,31), ya que esto condiciona, mayor estancia en UCI, mayor estancia hospitalaria, así como mayor mortalidad, como describimos en nuestros resultados.

En nuestro estudio, el Índice de Severidad Tomográfica, en el APACHE II, así como los criterios de Ranson, son similares, en el grupo de Pancreatitis estéril como en el grupo de Pancreatitis infectada, coincidiendo, estos scores predictores, con la severidad de la pancreatitis, pero no necesariamente con la mortalidad de la enfermedad. En el grupo de pancreatitis necrótica infectada la mortalidad es mayor que en el grupo de pancreatitis estéril, (26.5% vs. 8.3%), resultados similares encuentra Buchler et-al⁽²²⁾ con una mortalidad de 24% vs. 3.5% respectivamente. Una explicación probable, es que, estos Scores, realizado dentro de las 72 horas de ingresado a la UCI, están prediciendo acertadamente la severidad de la enfermedad, pero no pueden predecir que pancreatitis necróticas se infectaran, ya que esto es una complicación de la enfermedad y el diagnóstico es hecho a partir de la tercera o cuarta semana, con punción aspiración con aguja fina (PAAF). En nuestra experiencia, fiebre, que puede ser parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que persiste durante la evolución de la pancreatitis, nos dice que la necrosis pancreática puede estar infectada.

En el grupo de pacientes que la fiebre cae durante la primera o segunda semana, lo mas probable es que la pancreatitis necrótica tenga un tratamiento medico conservador.

En estos grupos de pacientes, uso temprano de carbenem, no cambio el espectro bacteriano de las necrosis infectadas, los cultivos de las necrosectomías fueron bacterias gram- negativas entericas, predominantemente, coincidiendo con Luiten et al.⁽³²⁾ quien con el uso de Decontaminación selectiva intestinal combinada con uso de tratamientos antibióticos de corto tiempo encuentra el mismo tipo de gérmenes. Contrario a otros investigadores^(22,33) que reportan que el uso de antibióticos endovenosos cambia el espectro de la infección pancreática de monomicrobiana gram-negativa hacia infección polimicrobiana con incremento hacia cocos gram-positivos y hongos.

Interesantemente uno de los gérmenes hallados en nuestro estudio, es *Klebsiella pneumoniae*, gérmenes que se encuentran en piel y mucosas de pacientes hospitalizados y que están sometidos a tratamientos antibióticos, estos gram-negativos son causantes de infecciones nosocomiales y podrían estar usando la vía hematogena, además de la enterica, para llegar al tejido pancreático. Paciente con pancreatitis aguda severa pueden tener una respuesta inmune alterada o deprimida. Estudios en animales con pancreatitis aguda, muestran una disminución de la aclaración de organismos bacterianos de la circulación, sugiriendo un deterioro en la función del sistema reticuloendotelial⁽³⁴⁾,

La cirugía permanece como tratamiento estándar para las pancreatitis necróticas infectada, son realizadas con mucha mas seguridad, a partir de la cuarta semana, aquí juega un importante papel la Unidad de Cuidados Intensivos, pues soporta al paciente hasta que se complete este tiempo, en donde, es relativamente fácil debridar la necrosectomía y el riesgo de sangrado es menor, debido a que en este tiempo los vasos sanguíneos ya están obliterados a nivel de la necrosis pancreática, además de dejar tejido pancreático sano, que evita las insuficiencias pancreáticas exógenas y endógenas. Esta tardía cirugía, junto con la técnica quirúrgica empleada, ha permitido realizar la necrosectomía en un solo acto^(17,35), disminuyendo costos, estancia hospitalaria y morbimortalidad.

REFERENCIAS

1. J WERNER, S FEUERBACH, W UHL, MW BUCHLER. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005;54; 426-435.
2. MARION B.M. VAN DER KOLK, MD, GRAHAM RAMSAY, MD, PhD. Management of acute pancreatitis in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care* 2000, 6:271-275.
3. AVERY B NATHERNS, MD, PHD; RANDALL CURTIS, MD, MPH; RICHARD J BEALE, MBBS; DEBORAH J. COOK, MD; RUI P. MORENO, MD, PHD; JACQUES-ANDRE ROMAND, MD, FCCM; SHAWN J. SKERRETT, MD; RENEE D. STAPLETON, MD;
4. LORRAINE B. WARE, MD; CARL S. WALDMANN, MD. Management of the critically patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32:2524-2536.
5. S CONNOR, JP NEOPTOLEMOS. Surgery for pancreatic necrosis: "Whom, when and what". *World J Gastroenterol* 2004; 10(12):1697-1698.
6. MIER J, LEON EL., CASTILLO A, ROBLEDO F, BLANCO R. Early versus late necrosectomy in severe pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71-75.
7. GOTZINGER P, EXNER R, SCHWANZER E, JAKESZ R, FUGGER R, SAUTNER T. Surgical treatment of

- severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect* 2003; 4:205-211.
7. BARREDAL, TARGARONA J, RODRÍGUEZ C. Protocolo para el manejo de la pancreatitis aguda grave con necrosis. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2005; 25:168-175.
 8. DEBEAUX AC, PALMER KR. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis: an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37:121-126.
 9. TODD H. BARON, MD., DESIREE E. MORGAN, MD. Acute Necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340:1412-1417.
 10. DINIS-RIBEIRO M, PAIVA J.A, LANDEIRO N, DUARTE J. Patients with severe acute pancreatitis should be more often treated in an intensive care department. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine* 2003; volume 6, Number 2.
 11. RUNZI M, MD. NIEBEL W, MD., GOEBELL H, MD. GERKEN G, MD., LAYER P, MD, PHD. Severe acute pancreatitis: Nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas* 2005; 30:195-199.
 12. BEGER HG, BITTNER R, BLOCK S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1986; 91:433-438.
 13. E. MARAVI POMA, I. JIMÉNEZ URRRA, J. GENER RAXARCH, F. ZUBIA OLASCOAGA, M. PÉREZ MATEO, J.D. Casas Curto, et-al. Recomendaciones de la 7ma Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. *Med Intensiva*. 2005; 29(5):279-304.
 14. RAMESH H, PRAKASH K, LEKNA V, JACOB G, VENUGOPAL A. Are some cases of infected necrosis treatable without intervention? *Dig surg* 2003; 20:296-300.
 15. UHL W, WARSHAW A, IMRIE C, et al. IAP guidelines for the surgical Management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2:565-573.
 16. BESSELINK MGH, SCHOENMAECKERS EJP, BUSKENS E, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis: a 10 year consecutive case series and systematic review (abstract). *Pancreatology* 2006; 6:395-396.
 17. BARREDA L, TARGARONA J, RODRIGUEZ C, GARATEA R. One stage necrosectomy: A useful Technique for treating pancreatic Necrosis. *Pancreas*; volume 33, number 4, November 2006. (Abstract).
 18. BESSELINK MG, DE BRUIJN MT, RUTTEN JP, et al. Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:593-599.
 20. SANTHI SWAROOP VEGE, TODD H. BARON. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2005; 3:192-196.
 21. BRADLEY EL, ALLEN K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161(1):19-25.
 22. 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; 232:619-626.
 23. J. LE MEE, MD; F. PAYE, MD, PHD; A. SAUVANET, MD; D. O'TOOLE, MD, PHD; P Hammel, MD, PhD; J. Marty, MD; P. Ruszniewski, MD; J. Belghiti, MD. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. 2001; 136:1386-1390.
 24. LEVITT MD, ECKFELDT JH. Diagnosis of acute pancreatitis. In: Go VLW, Dimagno EP, Gardner JD, et al, eds. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*. New York: Raven Press; 1993:613-635.
 25. BALTHAZAR EJ, RANSON JH, NAIDICH DP, et al. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. *Radiology*. 1985; 156(3):767-772.
 26. BALTHAZAR EJ, ROBINSON DL, MEGIBOW AJ, et al. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174(2):331-336.
 27. AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/ SOCIETY of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:854-75.
 28. AULTMAN DF, BILTON BD, ZIBARI GB, Mc Millan RW, McDonald JC. Nonoperative therapy for acute necrotizing pancreatitis. *Am Surg* 1997; 63:1114-7.
 29. UHL W, SCHRAG HJ, WHEATLEY AM, BUCHLER MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Dig Surg* 1994; 11:214-219.
 30. GERZOF SG, BANKS PA, ROBBINS AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guide aspiration. *Gastroenterology* 1987;93(6):1315-1320.
 31. BEGER HG, RAU B, MAYER J, PRALLE U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21(2):130-135.
 32. LUITEN EJ, HOP WC, LANGE JF, and 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: 811-816.
 33. BASSI C, FALCONI M, TALAMINI G, et al: Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenen in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998, 115:1513-1517.
 34. WIDDISON AL, KARANJIA ND, ÁLVAREZ C, et al. Reticulo-endotelial system function and the influence of Levamisole on development of pancreatic infection in acute necrotizing pancreatic. *Am J Surg* 1992; 163:100-104.
 35. FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C, RATTNER DW, MAKARY MA, et al. Debridement and closed parking for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998; 228:676-684.