

# Estudio epidemiológico retrospectivo de Pancreatitis Aguda en un Hospital de alta complejidad y revisión del tema

Autor: Joaquín Montero

Tutor: Roberto Parodi

## INTRODUCCIÓN:

La pancreatitis aguda (PA) es una patología frecuente, generalmente secundaria a coledocolitiasis.

Se estiman 210000 admisiones por PA en Estados Unidos (EEUU) por año. La mayoría son leves, aunque en el 10 al 20% de los casos, varios factores contribuyen a aumentar la inflamación intra y extrapancreática provocando un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). En algunos casos este SIRS predispone a necrosis pancreática y/o disfunción multiorgánica<sup>1</sup>.

Posee un amplio espectro en sus formas de presentación, según la clasificación de Atlanta<sup>2</sup>, desde la pancreatitis edematosa (leve) con un pronóstico favorable, hasta la pancreatitis necrosante (grave) con una alta morbi-mortalidad.

Muchos scores han sido desarrollados para predecir su evolución, clasificándola en leve o severa, con resultados dispares en cuanto a su eficacia.<sup>3</sup>

Los criterios de PA severa incluyen alguno de los siguientes: score de Ranson  $\geq 3$  y/o score de APACHE II de 8 o más dentro de las primeras 48hs, falla de órgano (respiratorio, circulatorio, renal y/o hemorragia digestiva) y/o complicaciones locales (necrosis pancreática, abscesos o pseudoquistes). Niveles de proteína C reactiva superiores a 150mg/dL a las 48hs también discriminan enfermedad severa de leve<sup>4</sup>. Desafortunadamente, ninguno ha demostrado ser un predictor consistente y preciso de la evolución clínica<sup>5</sup>.

El rol de la profilaxis de infecciones con antibióticos sistémicos es discutido ya que se han publicado resultados disímiles en cuanto a si son beneficiosos o no, por lo tanto no existe un consenso unánime sobre el uso de antibióticos empírico en el caso de las pancreatitis graves<sup>6-12</sup>.

La mortalidad causada por pancreatitis aguda ha disminuido en los últimos años del 12 al 2%, de acuerdo con un gran estudio epidemiológico de EEUU<sup>13</sup>. Sin embargo las tasas de mortalidad son mucho más altas en el subgrupo de pacientes con pancreatitis aguda grave.

### Objetivos:

- Conocer la prevalencia, estudios complementarios solicitados, uso de antibióticos y evolución de pacientes con pancreatitis aguda durante el año 2009 en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario.
- Revisión de la bibliografía de esta patología con especial énfasis en temas controversiales.

### MATERIALES Y METODO:

Estudio retrospectivo realizado durante el año 2009 en el Hospital Centenario de Rosario (HPC), un hospital de alta complejidad, con 104 camas de internación de adultos y referente de derivación zonal.

Los datos se recabaron de las historias clínicas (HC) de todos los pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de PA durante 2009.

Se recolectaron datos demográficos, antecedentes, laboratorios (al ingreso y a las 48hs), estudios complementarios solicitados, procedimientos, evolución, complicaciones, días de internación, desenlace (alta, muerte, derivación a otro hospital, pase a Unidad de Terapia Intensiva) .*Ver Anexo 1.*

La presencia de fiebre se constató según registros mayores o iguales a 38°C en evolución médica y registros de enfermería.

Se calcularon los scores de Ranson y Balthazar. *Ver Anexo 2.*

Se observaron las radiografías (rx) de tórax que se encontraban en las carpetas de HC o en el archivo del hospital.

Los datos fueron analizados por SPSS 11.5

Las variables continuas se expresan a través de su media +/- desvío estándar y las categóricas a través de sus frecuencias absolutas y relativas. La comparación de distribuciones entre dos grupos de pacientes se realiza aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de proporciones de pacientes con cierta característica se realiza aplicando la prueba Chi-Cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher según correspondiere. Los valores de  $p$  menores a 0,05 son considerados estadísticamente significativos.

## RESULTADOS:

### 1.- Análisis Univariado

Durante el año 2009, 1026 pacientes fueron internados por el Servicio de Cirugía General de los cuales 59 (5.75%) fueron pancreatitis aguda.

Los datos corresponden a 59 pacientes de los cuales 31 (52,5%) eran hombres y 28 mujeres (47,5%) (Gráfico 1.-). La edad media de estos pacientes era de 41 +/- 15 años (Tabla 1.-, Gráfico 2.-). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las edades entre hombres y mujeres ( $p=0,211$ ).

Gráfico 1.-

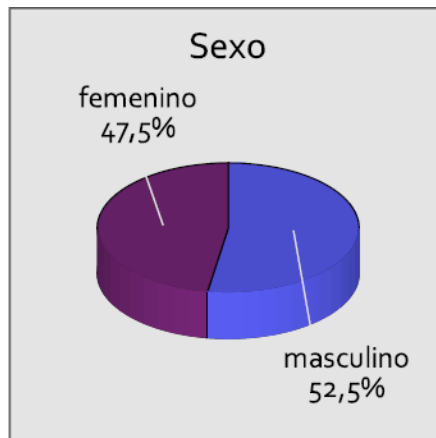


Gráfico 2.-

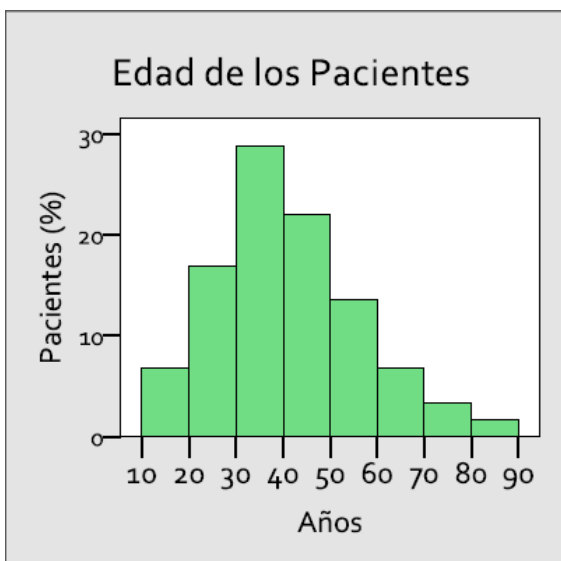


Tabla 1.- Medidas Descriptivas de Edad de los pacientes

Medida Descriptiva	Valor
Media	41
Desvío Estándar	15
Mediana	39
Mínimo	16
Máximo	82

En cuanto a las causas de las PA, la mayoría, 48 (81,4%) fueron de causa biliar

Gráfico 3.-

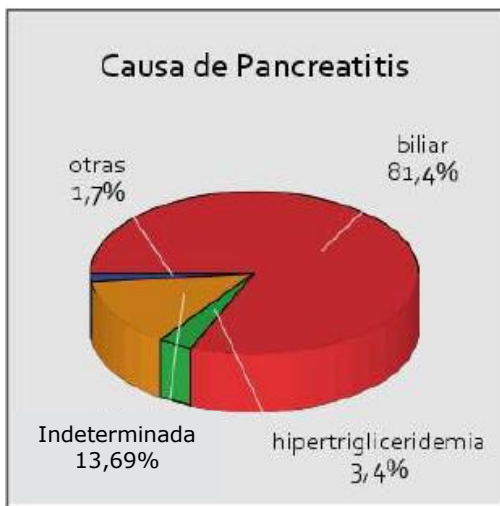


Tabla 2.- Causa de pancreatitis

Causa	Frecuencia (%)
Biliar	48 (81,4%)
Indeterminada	8 (13,6%)
Hipertrigliceridemia	2 (3,4%)
Post traumatismo abdominal	1 (1,7%)
Total	59 (100%)

En la tabla 3 se exhiben los antecedentes que presentaban los pacientes. Los más frecuentes eran Colelitiasis (25,4%) y pancreatitis aguda previa.

De los 15 pacientes con antecedentes de colelitiasis, sólo 4 habían sido colecistectomizados (26.6%)

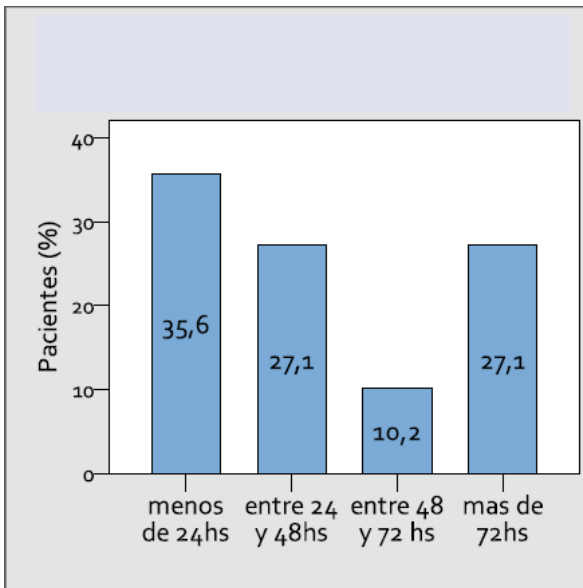
Tabla 3.- Antecedentes de pacientes con PA:

Antecedentes	Frecuencia (%)
Colelitiasis	15 (25,4%)
Pancreatitis Aguda previa	5 (8,5%)
Colecistectomizado	4 (6,8%)
Etilismo	4 (6,8%)

En el análisis de los pacientes con antecedentes de PA previa (N 5) observamos lo siguiente: 2 pacientes estaban colecistectomizados e ingresaron por una nueva PA (1 a los 20 días y otro a los 2 meses del primer episodio). En esta nueva internación se les realiza colangio pancreatografía endoscópica retrograda (CPER). Un paciente se había externado por PA hacía 3 días sin operarse, en esta internación se realiza colecistectomía. En 2 pacientes no se realizó colecistectomía aún con el antecedente de PA previa. Suponemos que fueron citados ambulatoriamente para realizarse la intervención.

En el gráfico y tabla 4 se muestran los datos recolectados en lo referente al intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la consulta. Menos de 24hs fue el intervalo con mayor frecuencia, seguido de los intervalos entre 24 y 48hs y después de 72hs de comenzados los síntomas.

**Gráfico 4.- Intervalo Comienzo Síntomas-Consulta**

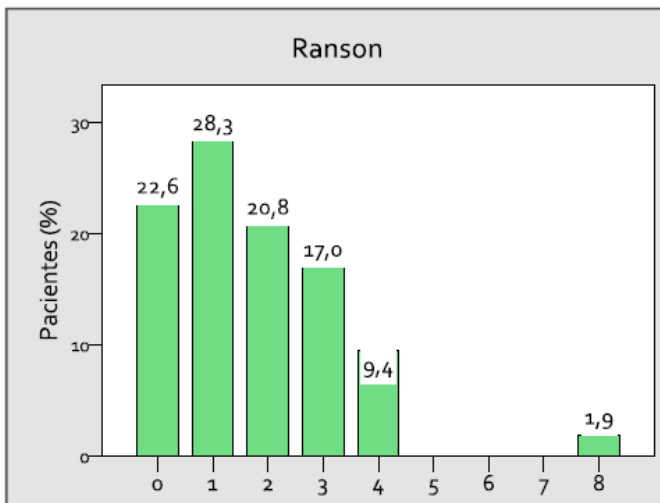


**Tabla 4.- Intervalo Comienzo Síntomas-Consulta**

Intervalo	Frecuencia (%)
Menos de 24hs	21 (35,6%)
Entre 24 y 48hs	16 (27,1%)
Entre 48 y 72hs	6 (10,2%)
Más de 72hs	16 (27,1%)
<b>Total</b>	<b>59 (100%)</b>

Se pudo calcular el Score de Ranson para 53 de los 59 pacientes (89,8%). El valor medio fue de 1,7 y en el 71,7% (N 38) el valor del Ranson fue <3.

**Gráfico 5.- Distribución del Score de Ranson de los pacientes**



**Tabla 5.- Distribución del Score de Ranson de los pacientes**

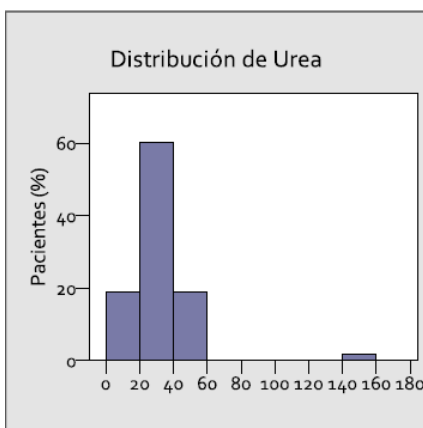
Ranson	Frecuencia (%)
0	12 (22,6%)
1	15 (28,3%)
2	11 (20,8%)
3	9 (17,0%)
4	5 (9,4%)
5	0 (0,0%)
6	0 (0,0%)
7	0 (0,0%)
8	1 (1,9%)
<b>Total</b>	<b>53 (100,0%)</b>

Múltiples scores de predicción de evolución de PA consideran los valores de Uremia (U) y Creatininemia (Cr) al ingreso y/o a las 48hs, demostrando que la alteración de dichos valores podrían indicar una evolución desfavorable.

A continuación se presentan las distribuciones y medidas descriptivas de U y Cr al ingreso al hospital. El valor medio de Uremia fue 32,1 +/- 19,1 mg/dL. La mayoría de los valores se encontraban entre 7 y 53 mg/dL y se detectó un valor aislado extremadamente elevado (de 151mg/dL). El valor medio de Creatininemia fue 0,8 +/- 0,7 mg/dL. Los valores de Cr en su mayoría estaban entre 0,2 y 1,5 mg/dL. En esta distribución también se detectó un valor grande (5,67 mg/dL).

En nuestro estudio solo se detectó un paciente con valores de U y Cr elevados. Este paciente presentaba insuficiencia renal crónica y la evolución de su PA fue favorable.

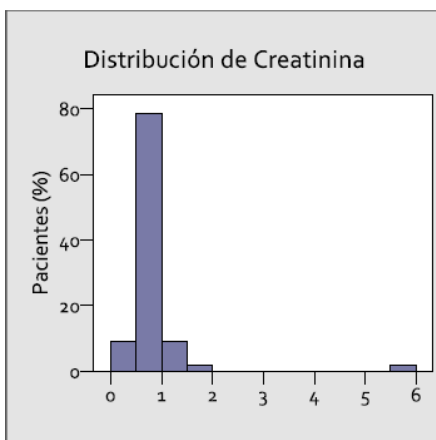
**Gráfico 6.-** Distribución de los valores de Uremia



**Tabla 6.-** Medidas descriptivas de los valores de Uremia

Medida Descriptiva	Valor
Media	32,1
Desvío Estándar	19,1
Mediana	30
Mínimo	7
Máximo	151

**Gráfico 7.-** Distribución de los valores de Creatininemia



**Tabla 7.-** Medidas descriptivas de los valores de Creatininemia

Medida Descriptiva	Valor
Media	0,8
Desvío Estándar	0,7
Mediana	0,7
Mínimo	0,2
Máximo	5,7

Durante la internación, se realizaron hemocultivos a 12 pacientes (20,3%) y otros cultivos a 2 pacientes (3,4%). Todos los cultivos fueron negativos.

Presentaron fiebre 11 pacientes (18,6%) y usaron antibióticos 25 (42,4%). Los ATB más usados fueron Ampicilina-sulbactam (10 pacientes), Ampicilina-gentamicina (7 pacientes) e Imipenem (3 pacientes).

En nuestro estudio, se presentaron 5 complicaciones en 4 pacientes (6.77%), 2 pseudoquistes, 2 necrosis y 1 absceso.

En la tabla 8 se presentan el número de pacientes (y el porcentaje relativo al total de pacientes) en los que se realizó alguna metodología diagnóstica por imágenes. También se presenta el número y el porcentaje de las que resultaron patológicas.

Se le realizaron radiografías de tórax a 29 pacientes (49,2%) de las cuales 4 (13,8%) resultaron patológicas (derrame pleural, atelectasias, hemidiafragma sobreelevado y/o infiltrados pulmonares). Se realizaron 26 Tomografías Computadas (TAC) de abdomen a 19 pacientes (32,2%), como vemos, algunos pacientes necesitaron la realización de más de una TAC. De las primeras 19 TAC, 12 (63,2%) resultaron patológicas. De los 4 pacientes que se realizaron más de una TAC, la primera fue indicada en promedio al tercer día de internación y la segunda en el día 12. De estas 4 TAC tempranas, dos ya presentaban necrosis <33%. Mientras que de las 58 ecografías abdominales realizadas 48 (82,8%) resultaron patológicas (cálculo o barro biliar). El paciente al que no se le realizó ecografía tenía una pancreatitis hipertriglicéridémica y se le realizó TAC abdominal.

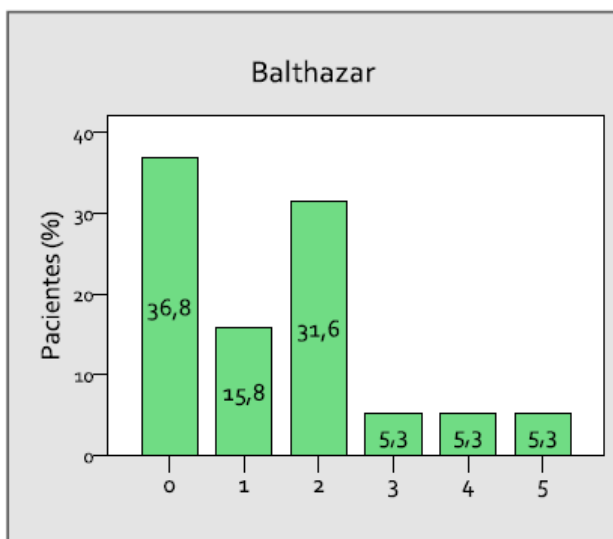
**Tabla 8.-** Imágenes realizadas durante la internación de pacientes con PA

Imagen	N (imágenes/pacientes en %)	N (imágenes patológicas/ imágenes en %)
<b>Radiografía de tórax</b>	29 (49,2%)	4 (13,8%)
1° TAC	19 (32,2%)	12 (63,2%)
2° TAC	4 (6,8%)	3 (75%)
3° TAC	2 (3,4%)	1 (50%)
4° TAC	1 (1,7%)	1 (100%)
<b>Ecografía abdominal</b>	58 (98,3%)	48 (82,8%)

El valor medio del índice de Balthazar calculado en la primera TAC de cada paciente fue de 1,4. Y los valores más frecuentes fueron 0 para 7 pacientes (36,8%), 1 para 3 (15,8%) y 2 para 6 (31,6%) pacientes. (Grafico 8 y Tabla 9.-)

Los 4 pacientes a los cuales se les hicieron al menos dos TAC tuvieron un Balthazar promedio de 3,75 en el segundo estudio.

**Gráfico 8.-** Distribución de Frecuencias del Índice de Balthazar



**Tabla 9.-** Distribución de Frecuencias de Índice de Balthazar

Balthazar	Frecuencia (%)
0	7 (36,8%)
1	3 (15,8%)
2	6 (31,6%)
3	1 (5,3%)
4	1 (5,3%)
5	1 (5,3%)
<b>Total</b>	<b>19 (100,0%)</b>

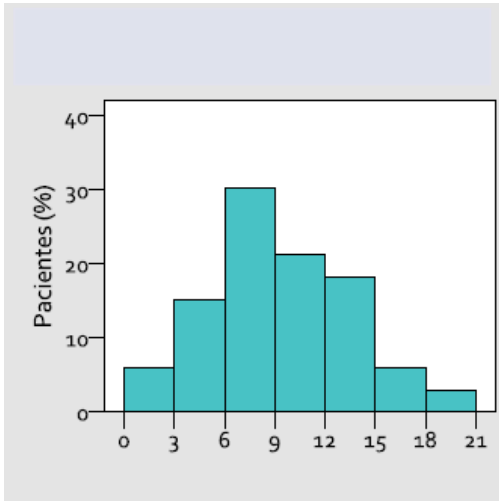
A 33 pacientes se les realizó colecistectomía en la internación que representan en 68,75% de las PA litíásicas (Tabla 10.-). El día de realización desde el ingreso varió entre el primer y el décimo octavo (Gráfico 9 y tabla 11.-)

**Tabla 10.-** Realización de Colecistectomía en la internación

Colecistectomía	N (colecistectomías/ pacientes en %)
No	15 (31,25%)
Si	33 (68,75%)
<b>Total</b>	<b>48 (100%)</b>



**Gráfico 9.-** Días transcurridos desde el ingreso al hospital hasta la realización de la colecistectomía

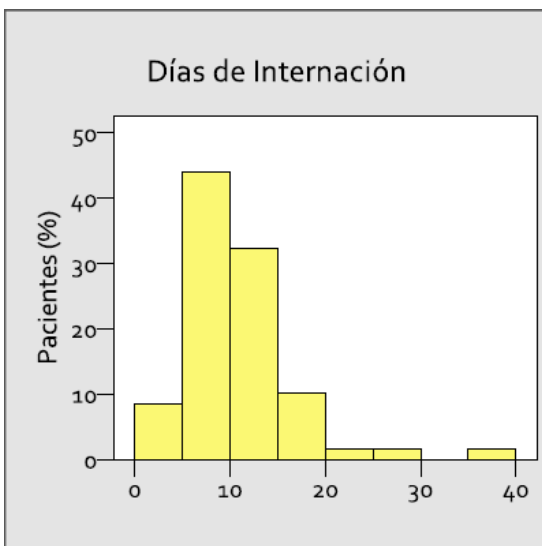


**Tabla 11.-** Medidas descriptivas de Días de Realización de colecistectomía

Medida	Valor
Media	8,7
Desvío Estándar	4,2
Mediana	8,0
Mínimo	1,0
Máximo	18,0

La distribución y las medidas descriptivas del número de días de internación de los pacientes se presentan en el gráfico 10 y la tabla 12. El número de días de internación varío entre 1 y 36 con un promedio de 10,5 + 6 días.

**Gráfico 10.-** Distribución de días de internación



**Tabla 12.-** Medidas Descriptivas de Días de Internación

Medida Descriptiva	Valor
Media	10,5
Desvío Estándar	6,0
Mediana	9,0
Mínimo	1
Máximo	36

El desenlace de la gran mayoría de los pacientes, 56 (94,9%) fue el alta.

Ningún paciente ingresó directamente a UTI, todos se internaron en principio en sala general.

Dos pacientes durante la internación requirieron internación en UTI, uno falleció y otro retornó a sala general luego de 7 días de internación en Terapia.

Gráfico 11.- Desenlace

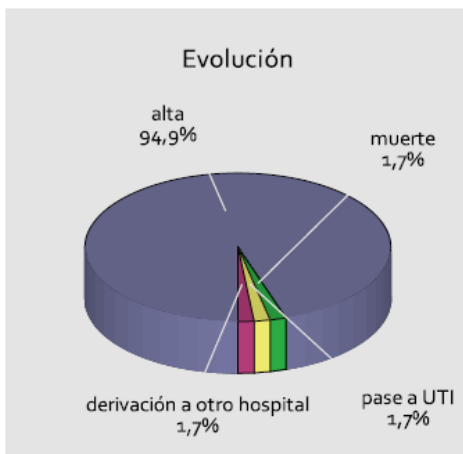


Tabla 13.- Frecuencia de Desenlaces en N y porcentajes

Desenlace	Frecuencia (%)
Alta	56 (94,9%)
Derivación a otro hospital	1 (1,7%)
Pase a UTI	2 (3,4%)
	Sala 1 (1,7%)
	Muerte 1 (1,7%)
Total	59 (100%)

## 2.- Análisis Bivariado

### PANCREATITIS BILIAR

#### Sexo y edad

El porcentaje de pancreatitis biliar presenta diferencias estadísticamente significativas según sexo, 96,4% en las mujeres versus 67,7% en los hombres ( $p=0,005$ ) (Gráfico 12.-, Tabla 14.-)

Gráfico 12.- Pancreatitis Biliar según sexo

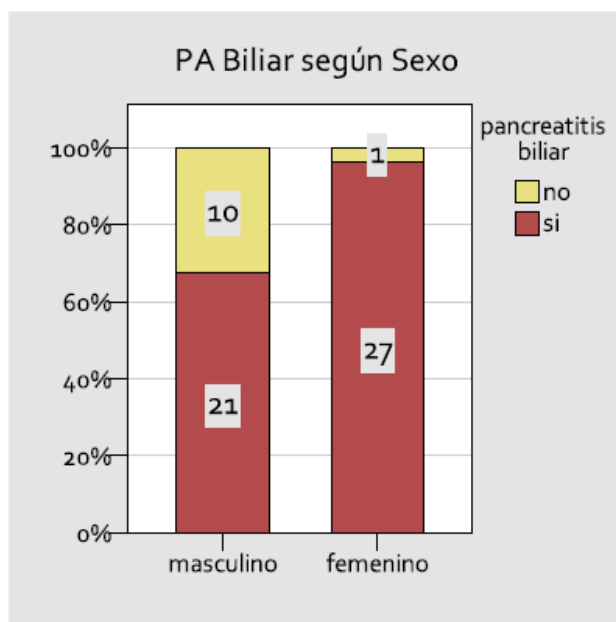
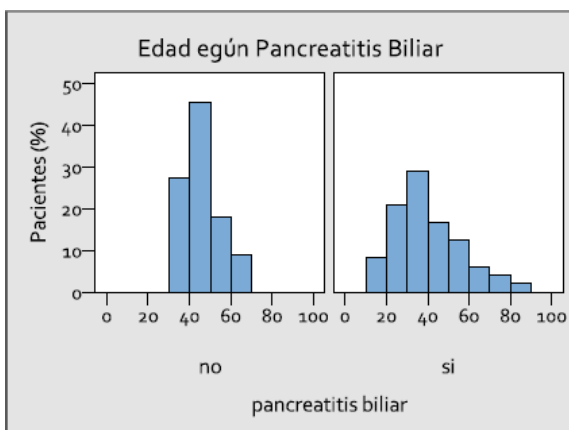


Tabla 14.- Pancreatitis Biliar según sexo

Sexo	Pancreatitis Biliar		Total
	Si	No	
Masculino	21 (67,7%)	10 (32,3%)	31 (100%)
Femenino	27 (96,4%)	1 (3,6%)	28 (100%)
<b>Total</b>	<b>48 (81,4%)</b>	<b>11 (18,6%)</b>	<b>59 (100%)</b>

La edad de los pacientes presenta diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con pancreatitis biliar y el resto de los pacientes ( $p=0,031$ ). De los histogramas del gráfico 13 y de las medidas de la tabla 15 se puede decir que los pacientes con pancreatitis biliar tienen menor edad media que los pacientes con otras pancreatitis. Sin embargo la distribución del grupo PA biliar es más dispersa que la del otro grupo.

**Gráfico 13.-** Edad según PA biliar y no biliar



**Tabla 15.-** Medidas Descriptivas de Edad según PA biliar y no biliar.

Medida Descriptiva	Pancreatitis Biliar	
	No	Si
Media	46,7	39,8
Desvío Estándar	8,4	16,1
Mediana	46	37
Mínimo	35	16
Máximo	63	82

**PARÁMETROS DE LABORATORIO.**

Se compararon las distribuciones de Aspartato Aminotransferasa (ASAT), Alanino Aminotransferasa (ALAT), Fosfatasa Alcalina (FAL), Amilasa y Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) entre los individuos con pancreatitis biliar y los individuos con el resto de las pancreatitis. En los casos de ASAT, ALAT, FAL y amilasa las distribuciones presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ,  $p=0,044$ ,  $p=0,025$  y  $p=0,014$ ). Para el caso de GGT el valor es de  $p=0,050$ .

**Tabla 16.-** Parámetros de Laboratorio.

Parámetros de laboratorio (media)	Pancreatitis Biliar		P
	NO	SI	
ASAT (UI/L)	97,1	228,6	0,003
ALAT (UI/L)	115,5	295,2	0,044
FAL (UI/L)	274,2	626,5	0,025
AMILASA (UI/L)	558,2	1497,8	0,014
GGT (UI/L)	345,2	400,4	0,050

**CRITERIOS DE RANSON**

La distribución del número de días de internación no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con Ranson menor a 3 (9,6 días) y los pacientes con Ranson mayor o igual a 3 (11,9 días) ( $p=0,313$ ).

Se ha visto que la hemoconcentración, evaluada mediante un valor de Hematocrito (Hto) elevado, es un factor individual de mal pronóstico en estos pacientes. Se han propuesto diferentes valores

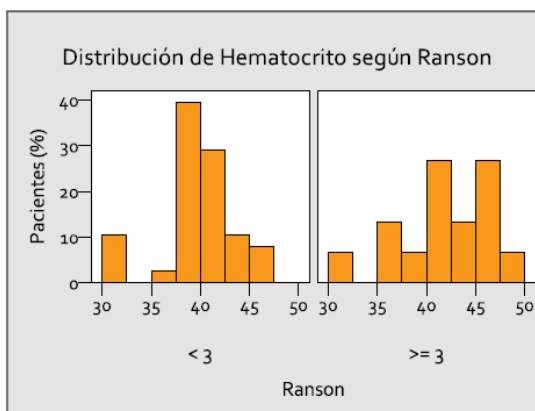
de corte. En nuestro trabajo se tomó un valor de corte de >43% en hombres y >39% en mujeres y se lo comparó con los valores de Ranson.

El porcentaje de pacientes con Hto al ingreso mayor a 43% en el caso de hombres y mayor a 39% en el caso de mujeres fue 36,8% en el grupo de Ranson menor a 3 y 66,7% en el grupo de Ranson mayor o igual a 3 (p=0,049). Esto nos indica que los pacientes con mayor Ranson, presentaron mayor Hto al ingreso al hospital, con una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 17.- Hematocrito clasificado según Ranson**

Ranson	Hematocrito		Total
	H<43 M<39	H>43 M>39	
<3	24 (63,2%)	14 (36,8%)	38 (100%)
≥3	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15 (100%)
<b>Total</b>	<b>29 (54,7%)</b>	<b>24 (45,3%)</b>	<b>53 (100%)</b>

**Gráfico 14.-**



**Tabla 18.- Medidas descriptivas de Hematocrito según Ranson**

Medida Descriptiva	Ranson	
	<3	≥3
Media	38,9	40,9
Desvío Estándar	4,2	4,4
Mediana	39,0	41,0
Mínimo	30,0	31,0
Máximo	45,0	48,0

El porcentaje de pacientes a los que se le realizó TAC difiere significativamente entre el grupo con Ranson < 3 y el grupo con Ranson  $\geq 3$  ( $p=0,018$ ). Sin embargo el porcentaje de TAC que presentaban hallazgos patológicos no difiere significativamente entre los mencionados grupos ( $p=0,629$ )

**Tabla 19.-** Relación entre Criterios de Ranson y Realización TAC.

Ranson	Realización TAC		Total
	Si	No	
<3	7 (18,4%)	31 (81,6%)	38 (100%)
$\geq 3$	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)
<b>Total</b>	<b>15 (28,3%)</b>	<b>38 (71,7%)</b>	<b>53 (100%)</b>

**Tabla 20.-** Relación entre Criterios de Ranson y Hallazgos TAC.

Ranson	Hallazgos TAC		Total
	Si	No	
<3	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100%)
$\geq 3$	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)
<b>Total</b>	<b>8 (53,3%)</b>	<b>7 (46,7%)</b>	<b>15 (100%)</b>

Los pacientes con Ranson < 3 y aquellos con Ranson  $\geq 3$  no presentaron diferencias significativamente en relación a la presencia de necrosis en TAC ( $p=0,076$ ); al uso de antibióticos ( $p=0,378$ ); ni a la presencia de fiebre ( $p=0,097$ ).

Tabla 21.- Relación entre Criterios de Ranson y Presencia de Necrosis.

Ranson	Presencia de Necrosis		Total
	Si	No	
<3	0 (0,0%)	38 (100,0%)	38 (100%)
≥3	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)
Total	2 (3,8%)	51 (96,2%)	53 (100%)

Tabla 22.- Relación entre Criterios de Ranson y Uso de Antibióticos.

Ranson	Uso de antibióticos		Total
	Si	No	
<3	15 (39,5%)	23 (60,5%)	38 (100%)
≥3	8 (52,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)
Total	23 (43,4%)	30 (56,6%)	53 (100%)

Tabla 23.- Relación entre Criterios de Ranson y Presencia de Fiebre.

Ranson	Presencia de Fiebre		Total
	Si	No	
<3	4 (11,8%)	34 (88,2%)	38 (100%)
≥3	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15 (100%)
Total	9 (17,0%)	44 (83,0%)	53 (100%)

## DÍAS DE INTERNACIÓN

Los pacientes que utilizaron antibióticos (ATB) ( $p=0,003$ ), aquellos en los que se decidió realizar TAC ( $p=0,014$ ) y los que presentaron fiebre ( $p=0,044$ ) permanecieron más días internados; diferencias que alcanzaron significación estadística.

**Tabla 24.-** Relación entre Uso de Antibióticos, Realización de TAC y Presencia de Fiebre con los Días de Internación

Variable		DIAS INTERNACION	<i>p</i>
ATB	SI	12,8	0,003
	NO	8,9	
TAC	SI	13,5	0,014
	NO	9,1	
Fiebre	SI	15,3	0,044
	NO	9,5	

Como vimos, en nuestro estudio, se presentaron 5 complicaciones en 4 pacientes (6.77%), 2 pseudoquistes, 2 necrosis y 1 absceso. 3 de estos pacientes presentaron Ranson  $> 0 = 3$ . El promedio de días de internación de estos 4 pacientes fue de 22.5 días mientras que el promedio del resto de los pacientes fue de 9.65 días. Uno fue trasladado a Unidad de Terapia Intensiva, el resto externado.

**Tabla 25.-** Cantidad de pacientes de presentaron complicaciones, tipo de complicaciones y días de internación

Pacientes que presentaron complicaciones	Tipo de complicaciones	Días de internación	Promedio días de internación
1°	Pseudoquiste	14	22.5
2°	Necrosis	18	
3°	Necrosis	22	
4°	Pseudoquiste / absceso	36	



En nuestro hospital 11 pacientes fueron mayores de 55 años. El promedio de días de internación de estos pacientes fue de 13,1 días mientras que el promedio del resto de los pacientes fue de 9,93 días. Este resultado no es estadísticamente significativo.

El número de días de internación no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se les realizó Colectomía ( $p=0,191$ ) pero si entre los que se les realizó CPER ( $<0,001$ ).

**Tabla 26.-** Relación entre Realización de Colectomía y Realización de Colangio-pancreatografía Endoscópica Retrógrada con los Días de Internación

Variable		DIAS INTERNACION	<i>p</i>
Colectomía	SI	10,7	0,191
	NO	10,2	
CPER	SI	13,9	<0,001
	NO	9,6	

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre Días de Internación y Amilasa, VES, Urea al ingreso y a las 48hs, Creatinina al ingreso y a las 48hs, Leucocitos al ingreso y a las 48hs, Calcio a las 48hs, Hematocrito al ingreso y a las 48hs, LDH al ingreso y Glicemia. Sólo resultó significativa la correlación con Glicemia. Se puede decir entonces que a mayor glicemia mayor el número de días de internación.

Tabla 27.- Coeficientes de Correlación de Días de Internación con Parámetros de Laboratorio. (\* significativo al 5%)

	<b>Días de internación</b>
<b>Amilasa</b>	0,195 (p=0,143)
<b>VES</b>	0,187 (p=0,241)
<b>Urea al ingreso</b>	0,055 (p=0,680)
<b>Urea a las 48 hs</b>	0,109 (p=0,416)
<b>Creatinina al ingreso</b>	0,054 (p=0,693)
<b>Creatinina a las 48hs</b>	-0,238 (p=0,072)
<b>Leucocitos al ingreso</b>	0,121 (p=0,362)
<b>Leucocitos a las 48hs</b>	0,048 (p=0,718)
<b>Calcio a las 48hs</b>	-0,234 (p=0,089)
<b>Hematocrito al ingreso</b>	0,219 (p=0,095)
<b>Hematocrito a las 48hs</b>	-0,131 (p=0,322)
<b>LDH al ingreso</b>	-0,058 (p=0,672)
<b>Glicemia</b>	<b>0,410 (p=0,001)*</b>

#### ANTIBIOTICOS

El 42,4% del total de pacientes requirieron ATB durante la internación.

El tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital y el inicio del tratamiento antibiótico varió entre 1 y 21 días, con una media de 4,2 +/- 4,7 días.

La duración del tratamiento antibiótico varió entre 1 y 19 días con una media de 7,9 +/- 5,3 días.

Gráfico 15.-

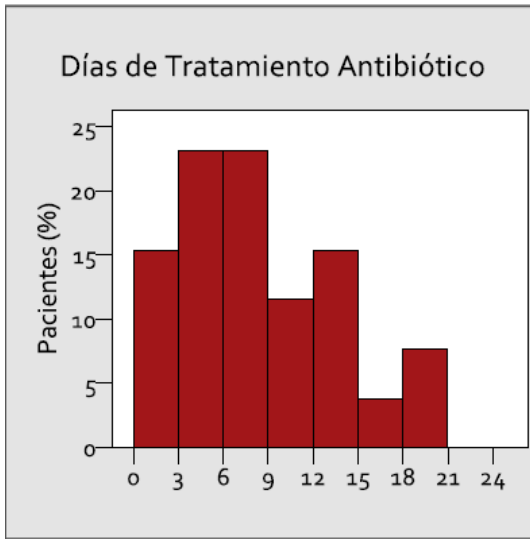


Tabla 28.-Medidas Descriptivas de Días de Tratamiento Antibiótico

Medida Descriptiva	Valor
Media	7,9
Desvío Estándar	5,3
Mediana	6,5
Mínimo	1,0
Máximo	19,0

El uso de antibióticos no estuvo asociado con la presencia de fiebre ( $p=0,502$ ). Las distribuciones VES y Glóbulos Blancos al ingreso y a las 48hs, no difieren significativamente entre los pacientes que usaron antibiótico y los que no ( $p=0,651$ ,  $p=0,292$ ,  $p=0,155$ ,  $p=0,408$ ).

Tabla 29.- Relación entre Presencia de Fiebre y Uso de Antibiótico

Uso de Antibióticos	Presencia de Fiebre		Total
	Si	No	
Si	6 (24,0%)	19 (76,0%)	25 (100%)
No	5 (14,7%)	29 (85,3%)	34 (100%)
Total	11 (81,4%)	48 (18,6%)	59 (100%)

La presencia de fiebre estuvo asociada con la realización de TAC ( $p=0,028$ ). El porcentaje de TAC realizadas es 63,6% en el grupo de individuos con fiebre y 25,0% en el grupo de individuos sin fiebre.

Tabla 30.- Relación entre Presencia de Fiebre y Realización de TAC.

Presencia de Fiebre	Realización TAC		Total
	Si	No	
Si	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11 (100%)
No	12 (25,0%)	36 (75,0%)	38 (100%)
Total	19 (32,2%)	40 (67,8%)	59 (100%)

Se realizaron 13 CPER. Todas a pacientes con PA de origen biliar (13/48). Esto significa que al 27% de los pacientes con PA de origen biliar se les realizó CPER. Solo 1 fue realizada de urgencia.

Interesa conocer la relación entre la realización de CPER y la presencia de ictericia, colangitis y/o realización de colecistectomía y se observa que la CPRE no está asociada con presencia de ictericia ( $p=0,154$ ), presencia de colangitis ( $p=0,395$ ) ni con realización de Colecistectomía ( $p=0,757$ ).

#### DISCUSIÓN:

En nuestra serie de 59 pacientes con PA, el 81.4% fueron de origen biliar, el 13.6% no se les determinó la causa, el 3.4% hipertriglicéridémicas y el 1.7% fueron post traumática. El antecedente más frecuente que hallamos entre estos pacientes fue la presencia de colelitiasis previa, seguido de PA previa.

Esto coincide con un trabajo multicéntrico observacional donde evaluaron 166 pacientes y se vio que la etiología más frecuente fue la biliar (42.8%) seguida de desconocida (20.5%), alcohólica (18.1%), post CPER (11.4%) y miscelánea (7.2%).<sup>14</sup>

#### PA y sexo

Es sabido que el riesgo de desarrollar PA en pacientes con litiasis vesicular es mayor en hombres, sin embargo, debido a que las litiasis son más frecuentes en mujeres, son más la PA biliares en personas de sexo femenino<sup>15</sup>. Esto coincide con los resultados obtenidos en este estudio en donde el porcentaje de mujeres con PA biliar fue significativamente mayor ( $p=0,005$ )

También se observó que los pacientes con pancreatitis biliar tenían menor edad media que los pacientes con otras pancreatitis.

### Diagnóstico

Un metanálisis mostró que la ALAT es el parámetro de laboratorio más útil para predecir la etiología biliar en pacientes con PA. Los autores de esta publicación hallaron que ALAT mayor o igual a 150 UI/L tiene un valor predictivo positivo de 95% para el diagnóstico de pancreatitis biliar. La ASAT es casi tan útil, mientras que la bilirrubina total (BT) y la FAL no resultaron útiles para establecer el diagnóstico etiológico de la PA<sup>16</sup>.

En nuestra serie encontramos que las distribuciones no sólo de ALAT, sino también de ASAT, FAL y hasta de Amilasa, fueron mayores entre los individuos con Pancreatitis Biliar vs el resto de las Pancreatitis. ( $p=0,044$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,025$  y  $p=0,014$  respectivamente).

Aunque este es un dato interesante, el número reducido de pacientes en este estudio impide sacar conclusiones a la hora de discriminar entre PA biliar vs no biliar a través de exámenes de laboratorio.

### PA leves vs PA severas

La mayoría de los trabajos publicados coinciden que las PA leves son mucho más frecuentes que los cuadros severos, con una recuperación dentro de los 5-7 días. En estos pacientes la mortalidad es baja (<3%)<sup>1</sup>.

El porcentaje de PA severa varía en las diferentes series del 10 al 20% aproximadamente. Éstas se asocian a altas tasas de complicaciones (locales y sistémicas) y mortalidad (17% aprox.)<sup>1,14</sup>

En nuestro trabajo sólo se constató una muerte por lo que no se puede concluir al respecto. Es por esto que se buscaron otros parámetros para evaluar la evolución de los pacientes como ser días de internación o necesidad de internación en terapia intensiva.

### Predictores de severidad

Un predictor de severidad ideal debiera ser rápido, reproducible, de bajo costo, mínimamente invasivo y exacto, con el objetivo principal de discriminar entre los pacientes de bajo y alto riesgo de complicaciones<sup>17</sup>

Uno de los primeros scores para evaluar la severidad de las PA fue el Ranson<sup>18</sup>. Consiste en 11 parámetros, 5 a la admisión al hospital y 6 a las 48hs. Una modificación posterior para PA biliares incluye solo 10 parámetros<sup>19</sup>. En nuestro hospital se usa el tradicional de 11 parámetros.

La mortalidad es del 0 al 3% cuando es score es < de 3, del 11 al 15% cuando es  $\geq 3$  y del 40% cuando es  $\geq 6$ <sup>1</sup>.

Aunque este score se continúa usando, ha sido cuestionado. Un metanálisis de 110 estudios publicado en *Critical Care Medicine* en 1999 encontró que el Ranson es un pobre predictor de severidad<sup>20</sup>

Otro score ampliamente utilizado es el de Balthazar, fue desarrollado en base al grado de necrosis, inflamación y colecciones líquidas halladas en las imágenes tomográficas.

Varios estudios han valorado este score. En un estudio inicial la mortalidad fue del 23% en PA con cualquier grado de necrosis, 0% en ausencia de necrosis y se halló una fuerte asociación entre necrosis de más del 30% con morbilidad y mortalidad<sup>21</sup>.

En un estudio retrospectivo de 268 pacientes con PA a los que se les realizó el índice de severidad por TAC (CT severity index o Score de Balthazar) se observó que, pacientes con un índice >5 tenían 8 veces más chances de morir, 17 veces más posibilidades de prolongar la estadía en el hospital y 10 veces más chances de requerir necrosectomía que en los pacientes con score < 5.<sup>22</sup>

Otro estudio sugiere que el hallazgo de pancreatitis necrotizante (o aún necrosis infectada) no necesariamente predice la ocurrencia de falla orgánica, aunque podría cambiar el enfoque terapéutico en estos pacientes.<sup>23</sup>

Hay otros parámetros para valorar la gravedad de las PA. Por ejemplo, existen estudios que demuestran que el riesgo de una pancreatitis aguda severa se incrementa con el Ranson  $\geq 3$  en 48hs, APACHE II a la admisión  $\geq 8$ , índice de masa corporal (BMI)  $\geq 30\text{Kg/m}^2$ , presencia de hematoma en la pared abdominal, rx tórax anormal, Cr  $\geq 2$  mg/dl a la admisión, Balthazar  $\geq 4$ , PCR  $>150\text{mg/dl}$  a las 48hs y Hto  $>44\%$  a la admisión.

Asimismo, el riesgo de muerte se incrementa Ranson  $\geq 3$  en 48hs, APACHE II  $\geq 15$ , rx tórax anormal, Cr  $\geq 2\text{mg/dl}$  a la admisión y Balthazar  $\geq 7$ .<sup>24</sup>

Teniendo en cuenta el Ranson como score de gravedad, en nuestra serie el 71,7% de las PA tuvieron un Ranson  $<3$  y el 28,3%  $\geq 3$ . Entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en cuanto a días de internación ( $p=0,313$ ).

El valor medio del índice de Balthazar en este análisis fue de 1,4. Solamente dos pacientes tuvieron un valor  $>4$ , uno fue externado con 18 días de internación (el doble de días del promedio) y uno fue trasladado a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) luego de 22 días de internación. Ésto demuestra que, un valor alto de Balthazar podría asociarse a más días de internación.

Se sabe que las complicaciones locales como pseudoquistes y abscesos pueden aparecer desde las 24hs hasta las 6 semanas luego del episodio de PA y dan cuenta de muchas de las muertes que se producen dos semanas después de la aparición de pancreatitis aguda<sup>25</sup>

En nuestro estudio, se presentaron 5 complicaciones en 4 pacientes (6.77%), 2 pseudoquistes, 2 necrosis y 1 absceso. 3 de estos pacientes presentaron Ranson  $\geq 3$ . El promedio de días de

internación de estos 4 pacientes fue de 22.5 días mientras que el promedio del resto de los pacientes fue de 9.65 días. Uno fue trasladado a Unidad de Terapia Intensiva, el resto externado.

Podría decirse que los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron internados más del doble de días que aquellos que no las presentaron.

En nuestra serie fue muy infrecuente la presencia de falla renal. El valor medio de Cr al ingreso fue 0,8 +/- 0,7mg/dL. Sólo un paciente presentó un registro mayor a 2mg/dL (paciente insuficiente renal crónico) y presentó una buena evolución.

Según una serie, aproximadamente un tercio de los pacientes con PA tienen anomalías visibles en la rx de tórax como elevación de un hemidiafragma, derrame pleural, atelectasias basales, infiltrados pulmonares o signos de distress<sup>26</sup>. Se sabe, por otra parte que la presencia de derrame pleural derecho o bilateral sugiere un incremento del riesgo de complicaciones<sup>27</sup>.

En nuestra serie se le realizaron radiografías de tórax a 29 (49,2%) pacientes de las cuales 4 (13,8%) resultaron patológicas. De esos 4 pacientes, 1 murió y 1 fue trasladado a UTI.

Otro parámetro de severidad que se ha valorado en diferentes series es la hemoconcentración. La pancreatitis aguda, produce importantes pérdidas en el tercer espacio, y da como resultado una hemoconcentración y elevación del hematocrito (Hto). Los estudios que evaluaron al Hto como predictor de severidad en las PA han tenido diferentes resultados<sup>28-31</sup>. Las discrepancias quizás sean por los diferentes valores de corte de Hto (>47%, >44%, en hombres >43 y en mujeres >39%<sup>32</sup>, etc) y el tiempo de obtención del mismo. A pesar de estas diferencias, parece que un hematocrito bajo o normal en la admisión y durante las primeras 24hs está generalmente asociado con un mejor curso clínico.

Los valores de corte de Hto que se tuvieron en cuenta en nuestra serie fueron >43% en hombres y >39% en mujeres y se compararon con el score de Ranson.

Se observó que el porcentaje de hombres y mujeres con Hematocrito al ingreso mayor a 43% y 39% respectivamente fue de 36,8% en el grupo de Ranson < 3 y 66,7% en el grupo de Ranson > o = 3 (p=0.049).

Estos dos parámetros de gravedad se correlacionaron y nos indican que los pacientes con mayor Ranson, presentaron mayor Hto al ingreso al hospital. Por lo que en nuestra serie, el valor de Hto fue un buen discriminador entre PA leve y severa.

Por otro lado, existen datos que sugieren que un intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión a un hospital de menos de 24 horas, y dolor a la descompresión se asociaron con incremento en la severidad de la pancreatitis<sup>33</sup>.

En este análisis, el 35,6% de los pacientes se presentaron al hospital en menos de 24hs desde el comienzo de los síntomas, siendo éste el intervalo más frecuente. No se halló asociación entre el

intervalo comienzo de los síntomas - consulta con el Ranson ( $p=0,282$ ) ni con los días de internación ( $p=0,307$ )

Muchos estudios han concluido que la edad avanzada es un predictor de mal pronóstico. Aunque el punto de corte varía de los 55 a los 75 años en los diferentes reportes<sup>1,34</sup>. Así lo demuestra un estudio en donde se demostró que pacientes mayores de 75 años tuvieron 15 veces más chances de morir dentro de las primeras dos semanas y más de 22 veces más chances de hacerlo dentro de los 91 días<sup>34</sup>

En nuestro hospital 11 pacientes fueron mayores de 55 años. El promedio de días de internación de estos pacientes fue de 13,1 días mientras que el promedio del resto de los pacientes fue de 9,93 días. La distribución del número de días de internación no presenta diferencias estadísticamente significativas según la edad de los pacientes, aunque pareciera haber una tendencia ( $p=0,054$ ).

Continuando con los factores que predicen mal pronóstico, otro estudio considera que la hiperglicemia al ingreso sería un factor de mal pronóstico en las PA<sup>35</sup>. Cuando se compararon en nuestro estudio días de internación y glicemia al ingreso, se pudo observar que a mayor glicemia, más días de internación.

La evolución de la gran mayoría de los pacientes fue buena. 56 (94,9%) se fueron de alta, 1 derivó a otro hospital, 1 fue trasladado a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y 1 murió.

Como vemos existen múltiples estudios que han intentado buscar el parámetro o score más sensible y específico para determinar qué casos de PA evolucionarán mal. El énfasis en su búsqueda responde a la gran discrepancia en la morbi-mortalidad de las PA leves vs severas. Algunos otros ejemplos se citan a continuación.

Un estudio sugiere como parámetros de mal pronóstico,  $GB > 13000/mm^3$ , edad  $> 65$  años, albumina  $< 2.5mg/dl$ , Calcio  $< 8.5mg/dL$  y Proteína C Reactiva (PCR)  $> 150mg/dL$  dentro de las 72hs<sup>36</sup>.

Existe otro score que relaciona el nitrógeno ureico, la lactato deshidrogenasa (LDH)  $> 900 UI/L$  y la necrosis pancreática por TAC para predecir el pronóstico de las PA severas<sup>37</sup>.

Hay trabajos que sostienen que el mejor factor individual como predictor de mal pronóstico es el valor de PCR  $> 150mg/dL$  o procalcitonina  $> 0,5 ng/dL$  para la determinación de pancreatitis aguda severa, y que valores de procalcitonina  $> 1.8 ng/dL$  puede indicar necrosis infectada<sup>38</sup>.

La PCR es un reactante de fase aguda que fue estudiado a las 24, 48 y 72hs desde la admisión en pacientes con PA. Un review estima que a las 48hs tiene alta sensibilidad y especificidad para predecir PA severa usando como corte un valor  $> 150 mg/L$ <sup>39</sup>. Se sabe también que la PCR tiene un ascenso rápido en relación a la severidad de la PA y que es un método rápido y económico<sup>40-42</sup>



La presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) está asociada con un aumento de la mortalidad en pacientes con PA. El SIRS es el resultado de la severa inflamación intra y extra pancreática mediada por citoquinas y es el causante de casi el 50% de la mortalidad en las PA severas. A partir de esto se desarrolló también un score basado en SIRS<sup>25</sup>. Estudios iniciales sugieren que puede predecir la severidad de la pancreatitis y tiene la ventaja añadida de que se puede realizar fácilmente al lado de la cama de paciente todos los días<sup>43</sup>. En un estudio de valoración de este score, las tasas de mortalidad fueron 25%, 8% y 0% entre los pacientes que presentaron SIRS persistente, SIRS a la admisión pero no persistente y en los que no presentaron SIRS, respectivamente. Es un score barato y disponible que necesita ser valorado en futuros estudios<sup>44</sup>.

Por lo anteriormente mencionado, creo que podría ser de gran valor incorporar en nuestro hospital la realización del score de APACHE II y, principalmente, el score de SIRS por su facilidad, rapidez, bajo costo, no invasividad y aparente exactitud.

Por otro lado, en la actualidad está disponible la realización tanto de PCR como de procalcitonina en nuestro Hospital, por lo que su petición como análisis de rutina a las 48hs, podría aportar valiosos datos en cuanto a predecir la severidad de las pancreatitis agudas.

#### Días de internación

El número de días de internación por PA en el 2009 varió entre 1 y 36 con un promedio de 10,5 +/- 6 días.

Como vimos los pacientes que presentaron fiebre, se les indicaron antibióticos y se les realizaron TAC tuvieron internaciones más prolongadas, y por lo tanto, podría decirse que fueron los más graves.

Por el contrario, el número de días de internación no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se les realizó una colecistectomía. Como veremos a continuación esto se correlaciona con otros estudios en los que se demostró que la estadía en el hospital no se prolongó en los pacientes en que se realizó dicha intervención.

En nuestra serie no pasó lo mismo en pacientes en los que se realizó CPER que sí permanecieron más tiempo internados. Este resultado no necesariamente lo relacionaría con un índice de gravedad ya que en nuestro medio es común que se presenten retrasos en esta instrumentación por la organización y dinámica de los servicios que intervienen en su realización.

#### Imágenes

El test de imágenes más importante en la PA es la TAC, sirve para evaluar su severidad y sus complicaciones intrabdominales.

Luego de evaluar un paciente con PA, una TAC con contraste debe ser indicada sólo en pacientes que tengan un deterioro clínico progresivo, en quienes tengan una pancreatitis severa (determinada clínicamente o por algún score) o en quienes se sospechan complicaciones. No es necesaria una TAC el primer día de internación a menos que haya otro diagnóstico posible y se quiera realizar un diagnóstico diferencial. Esto es porque se necesita tiempo para desarrollar una necrosis pancreática, y el tratamiento es poco probable que se modifique sobre la base de los resultados de una TAC en el primer día.

Aunque existen algunos estudios experimentales que sugieren que el contraste iónico podría empeorar la evolución de una pancreatitis, no parece tener una fuerte asociación y la información obtenida con la TAC justifica este potencial riesgo.

En un trabajo se vió que el promedio de estudios radiológicos utilizado por pacientes fue de 9,9. La utilización fue mayor el día 0, declinando rápidamente al día 4. El 53% de las imágenes se realizaron al inicio de la hospitalización. Este estudio muestra que rx de torax (38%) y TAC (17%) fueron los estudios más solicitados<sup>45</sup>.

En nuestro trabajo se realizaron en total 113 estudios en 59 pacientes (1.91 por paciente). Se le realizó radiografía de tórax a 29 (49,2%) pacientes de las cuales 4 (13,8%) resultaron patológicas. Se realizaron 26 TAC a 19 pacientes (32,2%). De las 26, 17 fueron patológicas (65.3%). De las primeras 19 TAC, 12 (63,2%) presentaron alteraciones. Mientras que de las 58 ecografías abdominales realizadas 48 (82,8%) resultaron patológicas (cálculo o barro biliar). El 77% de los estudios se realizaron al ingreso al hospital. Rx tórax y Ecografía abdominal fueron los estudios más solicitados.

Un reciente trabajo indica que al menos una TAC se realiza en el 47% de los pacientes y, en cuanto al momento de realización de la misma, aclara que el 62,8% se solicita dentro de los cuatro días del ingreso (TAC Temprana). En este análisis ninguna de las TAC tempranas mostró necrosis ni se realizó otro diagnóstico diferencial que no sea PA. También demostraron que en el 89,9% el manejo clínico no se modificó luego de una TAC temprana. Este trabajo concluye que las tomografías son frecuentemente solicitadas de manera precoz en pacientes con PA pero no tiene implicancia en el manejo clínico. Sugiere que se debería ser más prudente a la hora de solicitar TAC, más aún en las PA leves, para prevenir innecesarios gastos e irradiación a los pacientes<sup>14</sup>

En nuestro hospital, de los 4 pacientes que se realizaron más de una TAC, la primera fue indicada en promedio al tercer día de internación. De estas 4 TAC tempranas, 2 ya presentaban necrosis <33%. De estas 2, los síntomas habían comenzado 24 y 48 hs. antes del ingreso al hospital. Uno fue trasladado a UTI y uno externado. Estos datos nos sugieren un aparente buen uso de los recursos imagenológicos en esta patología ya que el porcentaje de los pacientes a los que se les solicitó TAC está dentro de parámetros aceptables. Por otro lado la mitad de las TAC tempranas que se solicitaron presentaron alteraciones.

Los dos pacientes que presentaron necrosis en la primera TAC tuvieron fiebre desde el ingreso al hospital y se les indicó tratamiento antibiótico (ATB) desde el primer día de internación.

Como ya vimos, la presencia de fiebre estuvo asociada con realización de TAC, en los pacientes que presentaron registro febriles se realizaron más tomografías. Esto es lógico ya que la fiebre es un parámetro que podría indicarnos complicaciones locales y la TAC es el mejor método para su diagnóstico.

Como se mencionó previamente, los pacientes a los que se les realizaron TAC, tuvieron una internación más prolongada. El promedio de días de internación de éstos fue de 25,5 días, comparado con el promedio del resto de los pacientes de 9,43 días.

Avalando esto, un estudio sugiere que existe relación entre la cantidad de estudios realizados y los días de internación<sup>45</sup>.

El porcentaje de pacientes a los que se le realizó TAC difiere significativamente entre el grupo con Ranson menor a 3 y el grupo con Ranson mayor o igual a 3 ( $p=0,018$ ). Sin embargo el porcentaje de TAC que presentaban hallazgos patológicos no difiere significativamente entre los mencionados grupos ( $p=0,629$ )

Esto podría hacer referencia a que los pacientes con mayor Ranson son los que estarían más graves y en los que se realizan más TAC. Sin embargo, esto no implicó hallazgos tomográficos patológicos.

#### Tratamiento:

##### Antibióticos (ATB):

El uso de ATB como veremos a continuación es controversial en la pancreatitis aguda. Sabemos que la PA es un ejemplo paradigmático de la presencia de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), que no significa que el paciente presente necesariamente una infección. Quizá esto podría explicar algunos de los resultados dispares que se presentan a continuación.

En nuestro análisis presentaron fiebre 11 (18,6%) pacientes y usaron antibióticos 25 (42,4%). Aunque no hubo diferencia significativa entre la indicación de ATB y el valor de Ranson, parecería que los pacientes con un Ranson  $\geq 3$  fueron los que más ATB requirieron.

El uso de antibióticos no estuvo asociado con la presencia de fiebre ni con los valores de VES y Glóbulos Blancos al ingreso y a las 48hs.

El tiempo promedio de inicio de antibióticos desde el ingreso al hospital fue de 4,2 días (con un rango de 1 a 21 días) y la duración del tratamiento tuvo una media de 7,9 días. Los ATB más usados fueron Ampicilina-sulbactam, Ampicilina-gentamicina e Imipenem.

Como se dijo previamente, los pacientes a los que se les indicó ATB y tuvieron fiebre presentaron una internación más prolongada.

Prevención de infecciones en PA severa:

La mayor causa de morbi-mortalidad en una PA necrotizante es su infección. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PA necrotizante desarrollan infección<sup>1</sup>.

Los pacientes que desarrollan infección tienden a tener una necrosis más extensa comparados con aquellos que presentan necrosis estéril. Aunque la infección puede desarrollarse tempranamente en el curso de una PA necrotizante, es más frecuente en estadios más tardíos (luego de los 10 días). En un trabajo se cultivaron 114 muestras de material necrótico extraído quirúrgicamente de PA que no habían formado abscesos, se observó contaminación bacteriana en 24% de los pacientes en la primera semana y ascendió al 71% en aquellos en que se realizó la extracción en la tercera semana<sup>46</sup>.

Resultados similares fueron hallados en otro estudio en el cual desarrollaron infección el 71% de los pacientes con necrosis pancreáticas (material obtenido del drenaje de colecciones bajo TAC).<sup>47</sup>

Los principales organismos responsables de las infecciones pancreáticas derivan del tracto gastrointestinal e incluyen a la *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella spp* y *Enterococo spp*. La mayoría de la infecciones (75%) son monomicrobianas. Las infecciones micóticas o por gram positivos son poco comunes y ocurren más frecuentemente en las series donde se usaron profilaxis antibiótica para las PA, especialmente cuando se realizó por más de 10 a 14 días. Las infecciones micóticas se encuentran en aproximadamente el 9% de las pancreatitis necrotizantes y no está claro si se asocian a mayor mortalidad<sup>1</sup>.

Dos enfoques principales podrían tenerse en cuenta para disminuir las infecciones bacterianas en la pancreatitis aguda necrotizante:

ALIMENTACION ENTERAL (Evita las infecciones relacionadas con catéter central, mantiene la integridad de la barrera intestinal, y reduce la translocación bacteriana)

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA SISTÉMICA

Algunos estudios recientes han demostrado mejorar los resultados asociados con el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis necrotizante severa, como se ilustra en los ejemplos siguientes

En un estudio prospectivo, 60 pacientes con PA severa (>30% necrosis) fueron randomizados. En un grupo se administró cefuroxime y en el otro placebo. Una marcada disminución de la mortalidad se observó en el grupo cefuroxime (3 vs 23%) y una disminución de las complicaciones infecciosas (30 vs 54%)<sup>6</sup>

Un segundo estudio de 23 pacientes usó un régimen formado por ceftazidima, amikacina y metronidazol endovenoso por 10 días. La incidencia de sepsis se redujo del 58% en el grupo placebo al 0% en el grupo tratado con ATB. 3 pacientes murieron en el grupo control comparado con 1 en el grupo ATB (diferencia no significativa)<sup>8</sup>

Similares resultados se encontraron en un estudio multicéntrico italiano en el cual el imipenem redujo la morbilidad pero no la mortalidad<sup>7</sup>.

Un metanálisis de cuatro trabajos encontró una reducción en la frecuencia de necrosis pancreática infectada y de mortalidad de cualquier causa.<sup>48</sup>

Otro metanálisis de 8 trabajos concluye que la profilaxis ATB reduce la mortalidad, pero esto se limita a pacientes con PA severa que reciben ATB de amplio espectro capaces de lograr niveles terapéuticos en tejido pancreático.<sup>10</sup>

Haciendo referencia a esto, estudios en animales y humanos han demostrado un grado de penetración adecuado de los siguientes ATB en la glándula pancreática: imipenem, cefalosporinas de tercera generación, piperacilina, mezlocilina, fluoroquinolonas y metronidazol, pero no de los aminoglicosidos, amino-penicilinas y cefalosporinas de primera generación.<sup>49</sup>

Sin embargo, el Colegio Americano de Gastroenterología, (*The American College of Gastroenterology*) realiza una crítica a lo publicado hasta el momento ya que hay solo seis trabajos realizados randomizados y prospectivos pero tienen pocos pacientes y ninguno es doble ciego<sup>6-9, 50-51</sup>. De esos 6 estudios solo la mitad demostraron disminución de necrosis infectada con ATB profiláctico y ninguno demostró una disminución convincente de la mortalidad. De estos trabajos, que no presentan un alto nivel de evidencia, es de donde se realizaron dos metanálisis, uno que demuestra disminución de la mortalidad y otro que demuestra menor necrosis infectada con el uso de ATB.<sup>48,52</sup>

Por otro lado, un estudio multicéntrico, controlado, y doble ciego concluyó que no hubo diferencia significativa en tasa de necrosis infectada, complicaciones sistémicas y mortalidad entre pacientes que realizaron profilaxis ATB y los que no<sup>53</sup>.

Por todo esto, la guía del Colegio Americano de Gastroenterología<sup>1</sup> no recomienda la profilaxis antibiótica.

Sin embargo, la guía de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) los recomienda para pacientes con >30% de necrosis pancreática<sup>54</sup>. Esta recomendación está basada en una revisión sistemática que concluye que la profilaxis antibiótica disminuye la mortalidad en las pancreatitis severas pero no la tasa de necrosis pancreática infectada.<sup>55</sup>

Por lo tanto, luego de evaluar el paciente, una TAC con contraste debería indicarse solo en aquellos con deterioro progresivo o PA severa determinada clínicamente.

Una alternativa podría ser, en el caso de hallar una pancreatitis necrotizante (que involucre más del 30% del páncreas), indicar tratamiento antibiótico con imipenem o meropenem y continuarlo

por al menos una semana (conducta controversial). No se recomienda sistemáticamente la profilaxis antifúngica.

Si en algún momento de la evolución el paciente comienza con inestabilidad hemodinámica, falla renal o pulmonar, se debería realizar una necrosectomía (si es posible miniinvasiva -endoscópica o percutánea bajo TAC-), para remover pus.

Otra alternativa sería realizar una punción aspiración bajo TAC y si se confirma infección, indicar tratamiento ATB y realizar necrosectomía<sup>56,57</sup>. Si el material aspirado es estéril pero la sospecha de infección es grande, se debería repetir la punción-aspiración con aguja fina ya que un cultivo negativo no puede descartar definitivamente un proceso infeccioso.<sup>58</sup>

### Cirugía:

Mientras que el tratamiento inicial de la pancreatitis aguda de origen biliar es de soporte, el tratamiento definitivo es la colecistectomía. El objetivo es eliminar la fuente de los cálculos biliares y evitar la recurrencia. Sin este tratamiento definitivo, la tasa de recurrencia es mayor al 60%<sup>59</sup>

Un trabajo sugiere que, entre los pacientes con pancreatitis biliar aguda que dejan el hospital sin colecistectomía previa, el 30-50% desarrollarán pancreatitis recurrente siendo en promedio a los 108 días después del alta hospitalaria<sup>60</sup>. Por lo tanto la colecistectomía en la pancreatitis biliar es imprescindible<sup>19</sup>

Existen varios artículos que discuten sobre la realización de colecistectomía en el contexto de una pancreatitis aguda de origen biliar.

Para las pancreatitis leves, la colecistectomía por vía laparoscópica dentro de las 48hs de la presentación (aún sin normalización de las enzimas pancreáticas o ausencia de dolor abdominal) ha mostrado una menor estadía en el hospital sin aumento de la morbi-mortalidad<sup>61</sup>. No es necesaria una CPER de rutina previo a la cirugía en pacientes con pancreatitis leves.

Para enfermedad más severa, el tiempo de la colecistectomía va a estar dado por la clínica del paciente. Si el paciente es sometido a una CPER con esfinterotomía, un intervalo mayor de dos semanas entre el ingreso y la colecistectomía puede ser otorgado con bajo riesgo de recurrencia<sup>61</sup>. Este trabajo sugiere como conclusión, que a los pacientes con pancreatitis biliares leves se les debe realizar una colecistectomía durante las primeras 48hs del ingreso al hospital, y en los pacientes con cuadros más severos en quienes se postergue la colecistectomía, se les deberá realizar esfinterotomía lo antes posible<sup>61</sup>.

En nuestro análisis a 33 (68,75%) pacientes que presentaron PA biliar se les realizó colecistectomía durante la internación. El día de realización desde el ingreso varió entre el 1° y el 18°. Es posible que un porcentaje de pacientes a los que no se les realizó la colecistectomía, hayan sido citados

ambulatoriamente para su realización (dato que no consta en este trabajo). Por otro lado de los 5 pacientes con antecedentes de PA previa, sólo 2 estaban colecistectomizados.

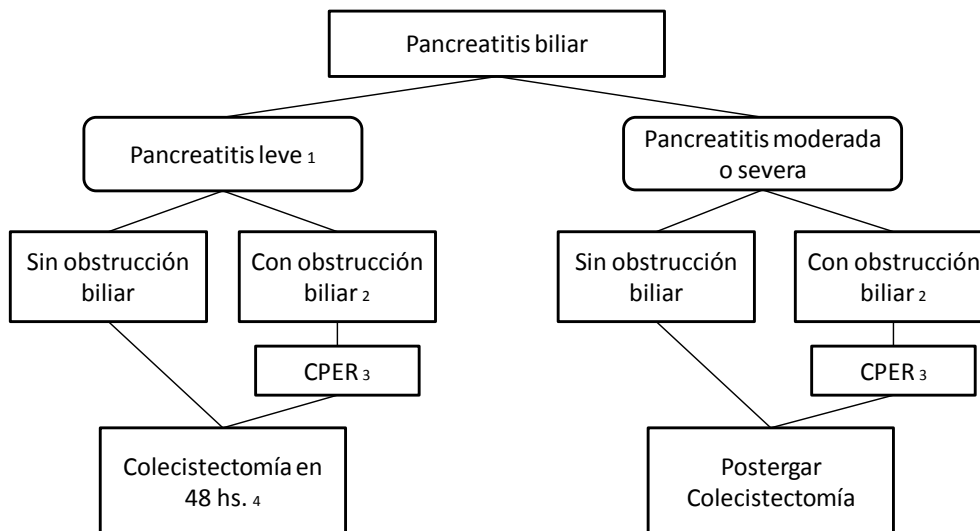
El promedio de Ranson de los pacientes que se colecistectomizaron fue de 1.45, el de los que no se realizó colecistectomía fue de 2.2. Parecería haber una tendencia a colecistectomizar a los pacientes menos graves.

Como se menciona previamente, el número de días de internación no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes a los que se les realizó colecistectomía ( $p=0,191$ ). Indica que esta intervención no prolonga la estadía hospitalaria, coincidiendo con las publicaciones revisadas.

La realización de CPRE no se asoció con presencia de ictericia ( $p=0,154$ ), presencia de colangitis ( $p=0,395$ ) ni con realización de Colecistectomía ( $p=0,757$ ) y sólo 1 fue realizada de urgencia.

Se ha considerado un posible algoritmo en el tratamiento de las PA (Gráfico 16.-)

**Gráfico 16.- Algoritmo en el tratamiento de Pancreatitis Aguda**



- 1.- Score de Ranson <3
- 2.- Bilirrubina > 4 o dilatación del colédoco permanente
- 3.- Colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía
- 4.- considerar colangiografía intraoperatoria.

*Wilson, M. A. de Moya, Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach Scandinavian Journal of Surgery 99: 81–85, 2010*

## CONCLUSIONES:

La pancreatitis aguda es una patología sumamente particular por la gran liberación de citoquinas proinflamatorias y alteraciones serológicas que pueden hacer variar el espectro del cuadro clínico desde una condición benigna hasta sumamente grave.

Poder predecir al ingreso al hospital la evolución posterior es el objetivo principal para estar alerta en los casos que así lo requieran.

No existe un único score con alta sensibilidad y especificidad que nos pueda ayudar. Por eso, la suma de datos clínicos y de laboratorios es crucial.

Por otro lado, creo que son sumamente importantes los estudios descriptivos sobre la realidad de nuestro hospital. De esta forma podemos saber si nuestra población se asemeja con la de otros hospitales y podemos evaluar nuestro manejo, uso de tecnologías, recursos y resultados.

Una sugerencia podría ser incorporar el dosaje de PCR y procalcitonina y la realización del APACHE II y score de SIRS para predecir con mayor exactitud qué PA evolucionarán favorablemente.

Algunos objetivos a lograr podrían ser:

- Aumentar el porcentaje de pacientes que se externalizan colecistectomizados para evitar la recurrencia de PA.
- Intentar disminuir los días de internación, ya que un promedio de 10,5 días es demasiado para una población que más del 70% padece PA leve.

Para mejorar todo esto es primordial el trabajo multidisciplinario entre clínicos, cirujanos y gastroenterólogos.

Las mayores limitaciones de este trabajo son la recolección retrospectiva de los datos y el bajo número de pacientes que no permite sacar conclusiones significativas sobre la mortalidad. Por otro lado, no era el objetivo del mismo.

Es fundamental continuar con la recolección de datos para tener resultados más valederos.



**Anexo 1.-**

FICHA RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos personales:

N° Paciente	N° HC	Sexo	Fecha ingreso	Fecha nacimiento

Antecedentes:

Dislipémia	Alcohol (>80gr/día)	Colelitiasis	PA previa	Otros

Intervalo inicio de síntomas-consulta:

<24hs	24-48hs	48-72hs	>72hs

Parámetros de laboratorio:

	GB	Hto	Amilasa	Urea	Cr	Glic	Na	K	Ca
Ingreso									
48hs									

	albúm	LDH	VES	FAL	GGT	ASAT	ALAT	EB	HCO3
Ingreso									
48hs									

Imágenes:

	Si	No
Rx tórax		

	Si	No
Patológica		

	Hallazgos	Necrosis	Severity Index
1° TAC			

	Hallazgos	Necrosis	Severity Index
2° TAC			

	Hallazgos	Necrosis	Severity Index
3° TAC			

	Hallazgos	Necrosis	Severity Index
4° TAC			

	Si	No
Eco Abd		

	Si	No
Patológica		

	Si	No
CPRE		

Clínica

	Ictericia	Colangitis	Fiebre	Día de inicio
Si				
No				

Alimentación:

	Si	No
Enteral		
Parenteral		

Cultivos:

	Si	No	Resultado
Hemocultivos			

	Si	No	Cual	Resultado
Otros cultivos				

Antibióticos:

	Si	No	Cual	Día inicio	Duración
ATB					

Complicaciones:

	Necrosis	Pseudoquistes	Abscesos	PAAF?
Si				
No				

Diagnóstico de la causa de PA al alta:

	Biliar	No filiada	Alcohólica	Hipertriglic	Post CPRE	Otras (Cuál)
Si						
No						

Colecistectomía en la misma internación:

	Si	No	Día desde el ingreso
CTC			

Desenlace:

	Alta	Muerte	Deriv UTI	Deriv otro hosp
Si				
No				

	Si	No
Pancreatitis como motivo de internación:		

Días de internación	
---------------------	--

RANSON	
--------	--

Observaciones:

**Anexo 2.-**

**Batthazar<sup>21</sup>:**

Hallazgos y clasificación de pancreatitis aguda: (CT severity index –CTCI-)

Hallazgos tomográficos	Puntuación
Páncreas normal	A/0
Agrandamiento focal o difuso del páncreas (contornos irregulares, atenuación heterogénea de la glándula, dilatación del Wirsung, pequeños focos de colección intrapancreática) sin evidencia de enfermedad peripancreática.	B/1
Anormalidades pancreáticas intrínsecas asociadas a cambios en la densidad de la grasa peripancreática	C/2
Colección fluida única mal definida	D/3
Dos o más colecciones fluidas pobremente definidas, presencia de gas intra o peripancreático	E/4

Necrosis en %	Puntuación
0	0
<33	2
33-50	4
>50	6

**Índice de severidad**= hallazgos + necrosis

*Máximo:* 10 puntos

**Criterios de Ranson<sup>18</sup>:**

<b>ADMISION</b>	
Edad >55 años	
Glóbulos Blancos >16000/mL	
LDH> 450 UI/L	
TGO> 250 UI/L	
Glucosa >200mg/dL	
<b>48HS</b>	
Disminución de Hto >10%	
PO2 <60mmHg	
EB> (-4)	
BUN >5mg/dL	
Calcio <8mg/dL	
Secuestro de líquido >6 L	
<b>TOTAL</b>	

## BIBLIOGRAFIA:

- 1- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
- 2- Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586.
- 3- Wahab S, Khan RA, Ahmad I, et al. Imaging and clinical prognostic indicators of acute pancreatitis: a comparative insight. *Deptt of Radiodiagnosis, India Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010 Sep;40(3):283-7
- 4- Dervenis, C, Johnson, CD, Bassi, C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
- 5- Robert, JH, Frossard, JL, Mermillod, B, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World J Surg* 2002; 26:612.
- 6- Sainio, V, Kempainen, E, Puolakkainen, P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663.
- 7- Pederzoli, P, Bassi, S, Vesentini, S, et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:480.
- 8- Delcenserie, R, Yzet, T, Ducroix, JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:198.
- 9- Bassi, C, Falconi, M, Talamini, G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115:1513.
- 10- Golub, R, Siddiqi, F, Pohl, D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2:496.
- 11- Manes, G, Uomo, I, Menchise, A, et al. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1348.
- 12- Bai, Y, Gao, J, Zou, DW, Li, ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:104.
- 13- Fagenholz, PJ, Castillo, CF, Harris, NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17:491.
- 14- Spanier B W M, Nio Y, van der Hulst R W M, Tuynman H A R E, et al. Practice and Yield of Early CT Scan in Acute Pancreatitis: A Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology*. Basel: Jun 2010. Vol. 10, Iss. 2-3; pg. 222, 7 pgs
- 15- Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1991; 100:A296. UP TO DATE
- 16- Tenner S, Dubner H, Steinberg, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863
- 17- Windsor, JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000; 355:1924.
- 18- Ranson, JH, Rifkind, KM, Roses, DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69
- 19- Ranson, JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189:654
- 20- Bernardinis M, Violi V, Rancoroni L, et al. Discriminant power and information content of ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999; 27:2272.
- 21- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331.
- 22- Simchuk EJ, Traverso LW, Nukui Y, et al. Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am J Surg* 2000; 179:352
- 23- Tenner, S, Sica, G, Hughes, M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.
- 24- AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019–2021
- 25- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644
- 26- Ranson JH, Turner JW, Roses DF, et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 179:557
- 27- Talamani G, Uomo G, Pezzilli R, et al. Renal function and chest X-rays in the assessment of 539 acute pancreatitis patients. *Gut* 1997; 41:A136.
- 28- Brown, A, Orav, J, Banks, PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:367
- 29- Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2081

- 30- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, et al. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2130.
- 31- Remes-Troche, JM, Duarte-Rojo, A, Morales, G, et al. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7018.
- 32- Todd H Baron M.D. Predicting the severity of acute pancreatitis: is it time to concentrate on the hematocrit? *The American Journal of Gastroenterology* Volume 96, Issue 7, July 2001;1960-1961
- 33- Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P, et al. Severe acute pancreatitis: When to be concerned?. *Pancreatol* 2003; 3:102.
- 34- Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, et al. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 2006; 33:336
- 35- Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, et al. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas* 2008;36:e21-25
- 36- González-Gasch A, de Casasola GG, Martín RB, et al. A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2009;20: e43-48
- 37- Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, et al. Simple scoring system for the prediction of the prognosis of severe acute pancreatitis. *Surgery* 2007;141: 51-58.
- 38- Theodoros E Pavlidis, Efstathios T Pavlidis and Athanasios K Sakantamis Thessaloniki, Greece. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review- *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol 9, No 5 October 15/2010
- 39- Larvin, M. Assessment of clinical severity and prognosis. In: *The Pancreas*, Beger, HG, Warshaw, AL, Buchler, MW, et al (Eds), Blackwell Science, Oxford 1998. p. 489.
- 40- Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, et al. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986; 1:227.
- 41- Wilson C, Heads A, Shenkin A, et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:177
- 42- Leese T, Shaw D, Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227.
- 43- Buter, A, Imrie, CW, Carter, CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:298.
- 44- 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.
- 45- Mortelet KJ, Ip IK, Wu BU, Conwell DL, et al. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital--analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):174-81.
- 46- Beger, HG, Bittner, R, Block, S, Buchler, M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91:433
- 47- Bradley, EL 3d, Allen, K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991; 161:19.
- 48- Bassi, C, Larvin, M, Villatoro, E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
- 49- Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103:1902
- 50- Nordback I, Sand J, Saaristo R, et al. 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
- 51- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57–65
- 52- Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28–31.
- 53- Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997–1004
- 54- Forsmark, CE, Baillie, J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022.
- 55- Villatoro, E, Bassi, C, Larvin, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev* 2006
- 56- Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computer tomography guided aspiration. *Gastroenterology* 1987; 93:1315
- 57- Freeny, PC, Hauptmann, E, Althaus, AJ, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:969
- 58- Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247:294.

- 59- Lee JK, Ryu JK, Park JK et al: Roles of endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 2008;55(88):1981–1985
- 60- Paloyan, D, Simonowitz, D, Skinner, DB. The timing of biliary tract operations in patients with pancreatitis associated with gallstones. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:737
- 61- Wilson, M. A. de Moya, Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs delayed approach *Scandinavian Journal of Surgery* 2010, 99: 81–85