

Original

Evolución y resultados del manejo quirúrgico de 143 casos de pancreatitis aguda grave en un centro de referencia



Juli Busquets^{a,*}, Núria Peláez^a, Lluís Secanella^a, Maria Darriba^a, Alejandro Bravo^a, Eva Santafosta^b, Carles Valls^c, Joan Gornals^d, Carmen Peña^e y Juan Fabregat^a

^a Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2014

Aceptado el 22 de abril de 2014

On-line el 8 de junio de 2014

Palabras clave:

Pancreatitis aguda grave
Necrosectomía pancreática
Infección pancreática

RESUMEN

Introducción: La cirugía es el tratamiento aceptado en la pancreatitis aguda infectada, aunque la mortalidad sigue siendo elevada. Como alternativa, el manejo en etapas se ha propuesto como alternativa para mejorar los resultados. El drenaje percutáneo inicial permitiría demorar la cirugía, y mejorar los resultados postoperatorios. Pocos centros a nivel nacional han publicado sus resultados tras la cirugía por pancreatitis aguda.

Objetivo: Revisar los resultados obtenidos tras el tratamiento quirúrgico de pancreatitis aguda durante un período de 12 años, con especial interés en la mortalidad postoperatoria.
Material y métodos: Hemos recogido la experiencia en el tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda grave (PAG) en el Hospital Universitari de Bellvitge desde 1999 hasta 2011. Para analizar los resultados, consideramos 2 períodos de estudio, anterior y posterior a 2005. Realizamos un estudio descriptivo y un análisis de factores de riesgo de mortalidad postoperatoria.

Resultados: Se ha intervenido a 143 pacientes por PAG, realizándose necrosectomía o desbridamiento de necrosis pancreática o peripancreática, o laparotomía exploradora en caso de hallar isquemia intestinal masiva. La mortalidad postoperatoria ha sido del 25%. Los factores de riesgo fueron la edad avanzada (superior a 65 años), la presencia de fallo orgánico, la esterilidad de la muestra intraoperatoria obtenida y la cirugía precoz (< 7 días). El único factor de riesgo de mortalidad en el estudio multivariante fue el tiempo desde el inicio de la clínica a la cirugía menor o igual a 7 días. Asimismo, demostramos que un 50% de estos pacientes presentaron infección en algún cultivo intraoperatorio.

Conclusiones: La infección pancreática puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, incluso en fases tempranas. La cirugía en PAG comporta una elevada mortalidad, y la demora de la misma es un factor a tener en cuenta para mejorar los resultados.

© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbusquets@bellvitgehospital.cat (J. Busquets).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.04.009>

0009-739X/© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evolution and results of the surgical management of 143 cases of severe acute pancreatitis in a referral centre

ABSTRACT

Keywords:

Severe acute pancreatitis
Pancreatic necrosectomy
Pancreatic infection

Introduction: Surgery is the accepted treatment for infected acute pancreatitis, although mortality remains high. As an alternative, a staged management has been proposed to improve results. Initial percutaneous drainage could allow surgery to be postponed, and improve postoperative results. Few centres in Spain have published their results of surgery for acute pancreatitis.

Objective: To review the results obtained after surgical treatment of acute pancreatitis during a period of 12 years, focusing on postoperative mortality.

Material and methods: We have reviewed the experience in the surgical treatment of severe acute pancreatitis (SAP) at Bellvitge University Hospital from 1999 to 2011. To analyse the results, 2 periods were considered, before and after 2005. A descriptive and analytical study of risk factors for postoperative mortality was performed.

Results: A total of 143 patients were operated on for SAP, and necrosectomy or debridement of pancreatic and/or peripancreatic necrosis was performed, or exploratory laparotomy in cases of massive intestinal ischemia. Postoperative mortality was 25%. Risk factors were advanced age (over 65 years), the presence of organ failure, sterility of the intraoperative sample, and early surgery (< 7 days). The only risk factor for mortality in the multivariate analysis was the time from the start of symptoms to surgery of < 7 days; furthermore, 50% of these patients presented infection in one of the intraoperative cultures.

Conclusions: Pancreatic infection can appear at any moment in the evolution of the disease, even in early stages. Surgery for SAP has a high mortality rate, and its delay is a factor to be considered in order to improve results.

© 2014 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de la pancreatitis aguda grave (PAG) se ha modificado significativamente durante los últimos años. La resección pancreática se defendió durante los años 70 y 80, a pesar de comportar una mortalidad postoperatoria muy elevada¹⁻⁴. Se suponía que la resección del páncreas podría contribuir a minimizar el daño sistémico desencadenado. Sin embargo, más tarde se evidenció que la cascada inflamatoria iniciada no se detenía tras la resección pancreática. Diversos avances contribuyeron a planificar mejor el tratamiento de la pancreatitis aguda. Entre ellos, la utilización de la tomografía axial computarizada^{5,6}, la aparición de los antibióticos de amplio espectro y la mejora de las técnicas de medicina intensiva^{7,8}. Por último, la introducción de la necrosectomía abierta, con sus diversas variantes, ayudó a mejorar la supervivencia de esta dolencia⁹⁻¹³. Más tarde, con la celebración de la Conferencia de Atlanta de 1992¹⁴, se pusieron las bases para el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda. A pesar de ello, durante los años siguientes persistieron las diferencias en el tratamiento de la necrosis. Así, mientras algunos autores seguían defendiendo la cirugía en casos de necrosis estéril^{15,16} o la cirugía precoz^{17,18}, otros abogaban por demorar la intervención quirúrgica^{19,20} o por seleccionar los pacientes únicamente infectados²¹. La aparición de las guías clínicas de las diferentes sociedades internacionales²²⁻²⁴ ayudó a los clínicos a uniformizar el manejo de la pancreatitis aguda.

De acuerdo con las guías clínicas vigentes, en el momento actual, los pacientes con necrosis pancreática o peripancreática infectada y sepsis grave siguen siendo tributarios de cirugía^{22,24,25}. El desbridamiento del tejido necrótico pancreático o peripancreático es el objetivo de la intervención. Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento en fases de la necrosis infectada comporta una menor tasa de complicaciones mayores, con una similar mortalidad y estancia hospitalaria que el abordaje clásico mediante laparotomía^{26,27}. Se propone un manejo inicial endoscópico o percutáneo, y una cirugía posterior según la evolución, hecho que recogen las guías clínicas más recientes²⁸⁻³¹. Sin embargo, sigue habiendo preguntas sin resolver en torno al tratamiento de la pancreatitis aguda infectada: ¿debemos intervenir los casos con deterioro rápido del paciente?, ¿es posible la infección de la necrosis durante la primera semana del ingreso? Y en ese caso, ¿deberíamos operar a los pacientes con necrosis pancreática infectada durante la primera semana? El objetivo de este estudio es definir los factores de riesgo de morir tras la cirugía por pancreatitis aguda, y analizar la evolución en el manejo de dicha enfermedad en nuestro centro durante un período de 12 años.

Material y métodos

Población a estudio

Entre 1999 y 2011 hemos atendido 1.419 episodios de pancreatitis, en 1.046 pacientes, ingresados en la Unidad de

Cirugía Hepatobiliopancreática, en el Hospital Universitario de Bellvitge, en L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Nuestro centro es el hospital de referencia de alta complejidad para una población de 2 millones de habitantes. Todos los casos fueron sistemáticamente recogidos en una base de datos, de forma prospectiva. De acuerdo con los criterios de la Conferencia de Atlanta, 495 casos fueron clasificados como PAG¹⁴ y 143 de ellos fueron intervenidos, siendo estos últimos la población de estudio.

Variables analizadas y definiciones

Se analizaron 265 variables por paciente entre datos demográficos, etiológicos, sobre el curso clínico, detalles intraoperatorios y del postoperatorio de cada paciente. La base de datos ha sido rellenada de forma prospectiva^{32,33}. Definimos fallo orgánico de acuerdo con los criterios definidos por Büchler de insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, shock, hemorragia digestiva, y coagulación vascular diseminada e hipocalcemia¹³. Definimos como PAG a aquella que se asocia a fallo orgánico o complicaciones locales, de acuerdo con los criterios de Atlanta de 1992¹⁴. Definimos como cirugía precoz a la que se realizó el 7.º día del inicio de la clínica o antes, y como cirugía tardía a la realizada posteriormente. Definimos cultivo tisular intraoperatorio al resultado del cultivo de la necrosis pancreática y de la grasa peripancreática, como ya se comentó en un estudio previo³⁴.

Manejo preoperatorio

El control y el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda han sido llevados a cabo íntegramente por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática de nuestro centro. Los pacientes afectados de PAG fueron tratados mediante reposición de fluidos intravenosos, aspiración nasogástrica en caso de vómitos y nutrición parenteral total, sin profilaxis antibiótica, siguiendo los resultados de estudios previos publicados³⁵. En caso de aparición de insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica, el paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos, para su control y manejo médico. La realización de tomografía computarizada (TC) fue programada a las 72 h del ingreso, realizándose de forma más precoz en casos de duda diagnóstica. A los pacientes con sospecha de infección pancreática se les realizó punción percutánea guiada por TC de la necrosis pancreática o de la grasa peripancreática o de las colecciones, para estudio microbiológico (tinción de Gram y cultivo).

Se indicó cirugía al identificar infección en el Gram o en el cultivo, o bien ante la evidencia de hemocultivos positivos, por la presencia de gas en la TC, o bien ante el empeoramiento súbito del paciente, por el equipo de cirugía dedicado a dicha enfermedad. Durante los primeros años del estudio, se intervino a diversos pacientes en ausencia de infección ante un fracaso orgánico persistente e irreversible.

Técnica operatoria

La cirugía fue planificada de acuerdo con los hallazgos de la TC abdominal, realizando una necrosectomía quirúrgica¹⁰, preferiblemente con colecistectomía (figs. 1 y 2). Se inició la

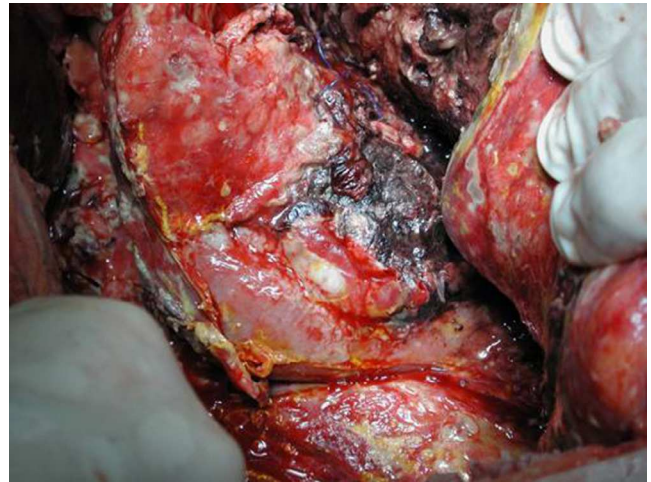


Figura 1 – Necrosectomía de la cabeza pancreática durante la primera semana desde el inicio del cuadro.

intervención con una laparotomía subcostal bilateral, con acceso a la celda pancreática a través del epiplón gastrocólico. En casos de afectación cefálica, se asoció una maniobra de Kocher para desbridar la necrosis cefálica. La intervención finalizó con la colocación de drenajes en el cuerpo pancreático, así como en la zona cefálica. Se instauró un sistema de lavado continuo con suero fisiológico a alto ritmo (24 l de suero fisiológico al día) durante los primeros días, y progresivamente se disminuyó dependiendo de la evolución clínica del paciente. Los cultivos intraoperatorios fueron obtenidos durante diferentes momentos en la cirugía³⁶. Tras la laparotomía, y antes de la movilización, se cogió muestra del líquido intraabdominal. Una vez abierta la celda pancreática se obtuvieron muestras de grasa peripancreática y necrosis pancreática. En caso de realizar colecistectomía, se remitió muestra para cultivo de bilis. Tras la intervención, el paciente se remitió a Cuidados Intensivos, con tratamiento antibiótico de amplio espectro.



Figura 2 – Necrosectomía de cuerpo y cola de páncreas a las 4 semanas desde el inicio del cuadro.

Estudio estadístico

Se realizó un estudio estadístico descriptivo inicial. A continuación, se realizó un estudio comparativo entre variables cualitativas según chi-cuadrado o Fisher y variables cuantitativas según test U de Mann Whitney. Finalmente se diseñó un modelo de regresión logística binaria siendo la variable dependiente mortalidad postoperatoria. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0[®], y el valor estadísticamente significativo considerado fue de $p < 0,05$ en todos los casos. Creamos una variable, según el momento de la intervención, considerando período 1 al anterior a junio de 2005, y período 2 al posterior a julio de 2005.

Resultados

Estudio descriptivo

Durante el período de estudio, 143 pacientes fueron intervenidos en nuestro centro por pancreatitis aguda. Se operó a 90 pacientes en el período 1 (64%) y a 53 (36%) en el período 2. La mayoría fueron hombres (63%), siendo la causa más frecuente la pancreatitis aguda litiasica (52%) (tabla 1). Con respecto al manejo preoperatorio, 77 pacientes (54%) fueron remitidos de otros hospitales del entorno, y a 49 pacientes (34%) se les había administrado algún antibiótico profiláctico. Evidenciamos que en un 20% habían presentado algún episodio de pancreatitis aguda previamente. Los antecedentes patológicos más relevantes fueron cardiopatía isquémica (13/9%), broncopatía severa (10/7%), insuficiencia cardíaca (6/4%) y cirrosis hepática (3/2%).

Manejo preoperatorio e intervención quirúrgica

En el momento del ingreso, los hallazgos en la analítica revelaron un recuento leucocitario medio de 15.928, creatinina media de 125 ($\mu\text{mol/l}$), y PCR medio de 301 (mg/l). En cuanto a la evolución, en el momento de la cirugía, 70 (50%) pacientes presentaban fracaso de algún parénquima. En concreto, un 44% de los pacientes presentaron insuficiencia respiratoria, un 20% shock y 29% insuficiencia renal. En total, 30 pacientes (20%) presentaron fracaso de 3 órganos. El momento de aparición del fracaso orgánico medio fue el 4.º día (1-22), apareciendo este durante las primeras 48 h en un 30% (tabla 1). Se les realizó TC a todos los pacientes estudiados. La punción guiada por TC con aguja fina se llevó a cabo en 103 pacientes (72%). Se intervino a 34 (33%) pacientes a pesar de que el resultado del Gram era negativo.

En cuanto al manejo previo a la cirugía, desde 2007 hemos contabilizado la colocación de drenaje percutáneo a 52 pacientes, siendo finalmente intervenidos 15 de ellos. Asimismo, se ha realizado desbridamiento de colecciones o necrosectomía por vía endoscópica en 18, requiriendo cirugía en 5 casos. El tiempo medio transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la cirugía fue de 15,6 días (1-89), siendo inferior a 7 días en 44 casos (31%) e inferior a 12 días en 69 (49%). La cirugía practicada consistió en necrosectomía (75%), o desbridamiento de necrosis encapsulada o pseudoquiste infectados (25%), y se practicó colecistectomía de forma

Tabla 1 – Análisis descriptivo de pacientes intervenidos por pancreatitis aguda grave

Datos demográficos	
Edad (media, años)	61,82
Hombre/mujer (%)	88/51
Origen de pacientes (pacientes de zona/trasladados) n (%)	66 (46,2)/77 (53,8)
Etiología de la pancreatitis aguda n (%)	
Biliar	75 (52,4)
Alcohol	30 (21)
Post-CPRE	9 (6,3)
Hipertrigliceridemia	2 (1,4)
Idiopática	11 (11,9)
Postoperatoria	1 (0,7)
Tiempo de clínica hasta la intervención (≤ 7 días/ > 7 días)	44(30)/99 (70)
Datos clínicos y de laboratorio al ingreso media (rango); DE	
Presión arterial media (mmHg)	100,96 (60-165); 24,01
Frecuencia cardíaca (lpm)	83,72 (45-150); 22,19
Frecuencia respiratoria	23,29 (12-34); 6,25
PaO ₂ (mmHg)	78,9 (70-178); 23,8
pH arterial	7,39 (7,19-7,55); 0,68
pH venoso	7,38 (7,21-7,55); 0,74
HCO ₃ (mmol/l)	24,5 (9,5-34,5); 5
Exceso de bases (mmol/l)	0,19 (-16-9,4); 4,9
Hematocrito (%)	41,5 (16,6-55); 7,3
Leucocitos (num/l)	15.929 (7.000-34.000); 6.276,5
Plaquetas (num/l)	233 (33-424); 86
Serum amilasa ($\mu\text{kat/l}$)	77,7 (1-1.749); 175,5
Amilasa orina ($\mu\text{kat/l}$)	439,8 (8-2.116); 556,2
Creatinina plasmática ($\mu\text{mol/l}$)	125,7 (37-726); 102
Na plasmático (mmol/l)	138 (124-160); 5,1
K plasmático (mmol/l)	3,9 (2,3-5,8); 0,6
Urea plasmática (mmol/l)	8,5 (1,3-331); 5,6
Glucosa plasmática (mmol/l)	10,8 (2,3-108); 10,27
Calcio plasmático (mmol/l)	1,86 (0,75-2,6); 0,38
PCR (24 h)(mg/l)	301,6 (26-681); 111,7
Fallo orgánico n (%)	
Fallo orgánico	70 (49)
Día en que aparece el fallo orgánico (≤ 48 h/ > 48 h)	44 (67,7)/21 (32,3)
Resultado del estudio radiológico n (%)	
Necrosis pancreática	54 (52)
Extensión de la necrosis n (%)	
< 30%	23 (35,4)
30-50%	15 (23,1)
> 50%	27 (41,5)
Morbilidad postoperatoria	55 (38,5)
Infección de catéter	38 (26)
Infección urinaria	26 (18)
Infección respiratoria	20 (14)
Fístula biliar	9 (6)
Fístula intestinal	9 (6)
Hemorragia digestiva alta	6 (4)
Hemoperitoneo	6 (4)
Eventración	6 (4)
Fístula pancreática	6 (4)
Necrosis del colon	2 (1)
Necrosis gástrica	1 (1)
Estenosis biliar	1 (1)
Reintervención	26 (18,2)
Mortalidad postoperatoria	36 (25,2)
Estancia postoperatoria media	45 (1-389)
Estancia hospitalaria total media	55,3 (1-434)

Fuente: H. U. Bellvitge, 1999-2011.
n = 143.

simultánea en 97 (68%). En 6 pacientes se evidenció isquemia intestinal masiva durante la laparotomía. En cuanto a la microbiología recogida durante la cirugía, el cultivo tisular (necrosis pancreática o grasa peripancreática) se registró en 78 pacientes. En 59 (75%) de ellos se evidenció infección y en 19 (25%) el cultivo fue estéril.

Morbimortalidad postoperatoria

La estancia hospitalaria media postoperatoria fue de 45 días (1-389). En 55 (38%) se registró algún tipo de complicación postoperatoria relacionada directamente con la cirugía practicada, y se reintervino a 26 pacientes (18%). Las complicaciones más frecuentemente registradas fueron la infección de catéter (26%), la infección urinaria (18%) y la infección respiratoria (14%). Entre las complicaciones digestivas pudimos constatar fístula biliar (9 pacientes), intestinal (9 pacientes) y fístula pancreática (6 pacientes) (tabla 1). La mortalidad postoperatoria fue del 25% (36 pacientes). Dividimos la serie según la evolución postoperatoria, y evidenciamos que el grupo de pacientes que fallecieron tenían una edad más avanzada (67 vs. 60 años; $p = 0,01$), una función renal preoperatoria más deteriorada (creatinina 161 $\mu\text{mol/l}$ vs. 113 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,04$), y un hematocrito preoperatorio superior (44 vs. 40%; $p = 0,02$). El tiempo entre el inicio de la clínica y la cirugía fue inferior en el grupo de pacientes que fallecieron (11 vs. 17 días; $p = 0,01$).

En el estudio bivariante, diversos factores se asociaron con mayor mortalidad postoperatoria: la edad avanzada, la presencia de fallo orgánico, la precocidad en la aparición del fracaso orgánico (< 48 h), la esterilidad de los cultivos intraoperatorios, y un tiempo corto desde el inicio de la clínica hasta la intervención (tabla 2). No obstante, evidenciamos que la administración de antibióticos de forma profiláctica no influía en la mortalidad. Del mismo modo, aquellos pacientes que habían necesitado varios desbridamientos no presentaban una mayor mortalidad que aquellos

intervenidos únicamente en una ocasión. Por último, la mortalidad en los pacientes intervenidos sin drenaje percutáneo previo (27%) fue superior a la mortalidad de los pacientes intervenidos tras la colocación de un drenaje percutáneo (6,7%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,08$).

Factores de riesgo de mortalidad postoperatoria

Los factores de riesgo de mortalidad en el análisis univariante fueron: la edad superior a 65 años, el cultivo de la necrosis pancreática y la grasa intraoperatoria negativo, un tiempo desde inicio clínica hasta cirugía menor a 7 días y la presencia de fracaso orgánico previo a la cirugía. Al analizar el fracaso orgánico, evidenciamos que la mortalidad era superior en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, shock, hemorragia digestiva, o hipocalcemia. El análisis multivariante demostró que únicamente el tiempo desde el inicio de la clínica hasta la cirugía igual o menor a 7 días fue un factor de riesgo de mortalidad tras la intervención. El fracaso orgánico y la esterilidad de los cultivos operatorios, a pesar de ser relevantes, dejaron de ser causa de riesgo de mortalidad en el estudio multivariante (tabla 3). Por último, analizamos la serie según el momento de la cirugía, desde el inicio de la clínica. Evidenciamos que los pacientes intervenidos durante la primera semana habían presentado fracaso orgánico en el 48% de los casos, similar a los intervenidos posteriormente. Sin embargo, en un 80% de los intervenidos precozmente, el fracaso orgánico se instauró durante los primeros 2 días del ingreso. La infección se demostró en un 50% de los intervenidos precozmente, y en un 84% de los intervenidos a partir del día 8 del inicio de la clínica.

Períodos de estudio

Comparamos los 90 pacientes intervenidos durante el primer período del estudio frente a los 52 intervenidos en el segundo

Tabla 2 – Factores asociados con mortalidad tras cirugía por pancreatitis aguda grave

	Mortalidad (%)	p^a
Edad (< 65 años/> 65 años)	16 vs. 35	0,008
Sexo (hombre/mujer)	19 vs. 33	0,06
Fracaso orgánico (sí/no)	36 vs. 15	0,04
Día de aparición del fracaso orgánico (durante las primeras 48 h/tras las primeras 48 h)	47 vs. 14	0,009
Insuficiencia renal (sí/no)	40 vs. 19	0,007
Shock (sí/no)	45 vs. 22	0,006
Insuficiencia respiratoria (sí/no)	35 vs. 17	0,01
Hipocalcemia (sí/no)	38 vs. 21	0,04
Hemorragia digestiva alta (sí/no)	67 vs. 23	0,01
Coagulación intravascular diseminada (sí/no)	2,8 vs. 1,9	n.s.
Cultivo de necrosis pancreática intraoperatoria (positivo/negativo)	15 vs. 56	0,001
Cultivo de grasa peripancreática (positivo/negativo)	6 vs. 30	0,002
Cultivo necrosis pancreática intraoperatoria y grasa peripancreática (positivo/negativo)	13 vs. 47	0,002
Reintervención quirúrgica (sí/no)	19 vs. 26	n.s.
Necrosis del parénquima pancreático en TC (sí/no)	23 vs. 27	n.s.
Extensión de la necrosis en la TC (< 50/> 50%)	24 vs. 26	n.s.
Tiempo desde inicio de clínica hasta cirugía (< 7 días/> 7 días)	43 vs. 17	0,001
Período de intervención (1999-2005/2005-2011)	29 vs. 19	n.s.
Colocación de drenaje percutáneo preoperatorio (sí/no)	6,7 vs. 27	n.s.

^a Chi-cuadrado.

Tabla 3 – Factores de riesgo de mortalidad tras cirugía por pancreatitis aguda grave

	Estudio univariante ^a		Estudio multivariante ^a	
	RRc (95% CI)	p	RRa (95% CI)	p
Edad (> 65 años)	2,8 (1,3-6,2)	0,009		n.s.
Sexo (hombre)	0,4 (0,2-1)	n.s.		n.s.
Insuficiencia renal	2,9 (1,3-6,4)	0,008		n.s.
Insuficiencia respiratoria	2,5 (1,1-5,4)	0,01		n.s.
Hemorragia digestiva	6,5 (1,1-37)	0,03		n.s.
Hipocalcemia	2,3 (1-5,3)	0,04		n.s.
Coagulación intravascular diseminada	1,5 (0,1-17)	n.s.		n.s.
Shock	3,2 (1,3-7,6)	0,008		n.s.
Cultivo necrosis pancreática y grasa intraoperatoria (negativo)	5,7 (1,7-18,4)	0,003		n.s.
Tiempo desde inicio de la clínica hasta cirugía (< 7días)	2,6 (1-6,6)	0,03	4,9 (1,2-20)	0,025
Período iq	1,7 (0,7-3,9)	n.s.		n.s.
Colocación drenaje previo a cirugía	1,4 (0,3-6,4)	n.s.		n.s.

IC 95%: intervalo de confianza 95%; RRa: riesgo relativo absoluto; RRc: riesgo relativo crudo;

^a Análisis de regresión logística.

(tabla 4). A los pacientes intervenidos durante el primer período de estudio se les atendió en una situación más precaria, ya que un 60% presentaban fracaso orgánico, frente al 30% en el segundo período ($p = 0,001$). Por otra parte, durante el primer período de estudio se intervino a los pacientes más precozmente: el tiempo desde el inicio de la clínica hasta la cirugía fue menor o igual a 7 días en un 38% de los pacientes del primer período de estudio, frente a un 19% de los pacientes del segundo período del estudio ($p = 0,021$). El análisis evidenció una mayor mortalidad durante el primer período de estudio respecto al segundo período, a pesar de no ser diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

Discusión

Evolución histórica en el manejo de la pancreatitis aguda en nuestro centro

Hasta el momento, ha habido pocos trabajos a nivel nacional que muestren sus resultados en la cirugía por PAG³⁷⁻⁴⁰. El objetivo del estudio presentado fue, por una parte, revisar los factores que comportaron mayor mortalidad postoperatoria tras la cirugía y, por otra, analizar la evolución del tratamiento de la PAG en nuestro centro. El manejo de este tipo de pacientes requiere un equipo multidisciplinar, con el fin de

poder obtener buenos resultados, tal y como lo refleja la guía del Club Pancreático Español²⁹. En nuestro centro, el manejo de dichos pacientes recae desde el primer día del ingreso sobre el Servicio de Cirugía. Ello ha comportado una gran implicación de nuestro colectivo en dicha enfermedad³²⁻³⁵. Tal y como se ha comentado, ante un paciente con sospecha de infección pancreática y signos de sepsis, se realiza de forma sistemática una TC con punción. La cirugía se plantea al evidenciar infección en el Gram o bien en el cultivo percutáneo realizado, sea cual sea el momento evolutivo desde el ingreso^{22,24}. En nuestra experiencia, el 75% de los pacientes con muestra intraoperatoria remitida tenían infección (59/78), mientras que en el 25% las muestras de tejido pancreático y peripancreático eran estériles (19/78). La punción para diagnosticar infección en los casos de necrosis pancreática asociada a signos de sepsis o fracaso orgánico se llevó a cabo independientemente del momento evolutivo de la pancreatitis. Así, la mitad de los pacientes intervenidos durante la primera semana presentaron infección pancreática o peripancreática (10/20). Durante los primeros años de la serie presentada, y siguiendo la práctica del momento, se indicó cirugía en casos por pancreatitis estéril con mala evolución, a pesar de no confirmar la infección. En concreto, al 26% de los pacientes del primer período y al 17% de los del segundo período se les intervino por pancreatitis estéril, con diferencias no estadísticamente significativas. Dicha práctica fue abandonada tras

Tabla 4 – Resultados según el período de estudio

	Período 1999-2005 (%)	Período 2005-2011 (%)	p	n (pacientes)
Edad superior a 65 años	47	40	n.s.	63
Fracaso orgánico	60	30	0,001	70
Insuficiencia renal	37	17	0,015	42
Insuficiencia respiratoria	54	29	0,005	63
Hipocalcemia	32	9	0,002	34
Cultivo necrosis pancreática estéril	30	16	n.s.	16
Cultivo necrosis pancreática y grasa peripancreática estéril	26	17	n.s.	19
Complicaciones postoperatorias	51	17	< 0,0001	55
Reintervención	25	8	0,013	26
Intervención igual o antes del 7.º día desde el inicio de la clínica	38	19	0,021	44
Mortalidad postoperatoria	29	19	n.s.	36

la aparición de diversas evidencias científicas en contra de la cirugía por pancreatitis estéril⁴¹.

Por otra parte, al comparar los 2 períodos quirúrgicos se evidencia mayor porcentaje de fracaso orgánico en el momento de la intervención y la mayor precocidad al intervenir en el primer período. Probablemente, la experiencia adquirida en el manejo de estos pacientes durante estos años ha contribuido a disminuir la morbilidad postoperatoria (51 vs. 17%; $p < 0,0001$) de forma estadísticamente significativa. Del mismo modo, evidenciamos una disminución en la tasa de reintervenciones, en el segundo período (25 vs. 8%; $p = 0,013$). Durante el segundo período registramos un descenso en la mortalidad postoperatoria (29 vs. 19%), aunque dicha diferencia no sea estadísticamente significativa. La selección de los pacientes y su manejo más dirigido, en el contexto de un abordaje multidisciplinario, han contribuido a la mejoría de los resultados.

Factores pronósticos de mortalidad postoperatoria

Recientes estudios han definido la edad avanzada, el fallo orgánico, la cirugía precoz o el porcentaje de necrosis pancreática como factores de riesgo de mortalidad tras la cirugía⁴²⁻⁴⁵. Como hemos comentado, la situación sistémica del paciente en el momento de la cirugía juega un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, ya que tanto la infección como la esterilidad de la pancreatitis han sido demostradas como situaciones de riesgo de mortalidad en estos pacientes⁴². Diversas series demuestran que los pacientes con necrosis estéril intervenida presentaban una elevada morbilidad⁴¹. En una serie propia previamente publicada³⁴, la mortalidad tras cirugía por pancreatitis estéril fue de 40%, frente a un 20% en los casos de necrosis infectada. En la misma línea, en el análisis univariante presentado se evidencia que la cirugía debe evitarse en necrosis estéril, puesto que supone mayor mortalidad. Como es sabido, la infección de la necrosis pancreática se podrá confirmar únicamente con la punción preoperatoria percutánea guiada⁴⁶. Siguiendo las guías clínicas actuales^{28,47}, en nuestro centro los pacientes con sospecha de infección pancreática se analizan con punción guiada. Ahora bien, algunos autores no hallan beneficio en la punción en presencia de necrosis glandular^{48,49}, a pesar de que es una prueba con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 90%⁵⁰.

Indicación quirúrgica y evolución de la técnica

Los beneficios de la cirugía son la extracción del tejido necrótico infectado, con el consecuente control de la sepsis. Sin embargo, el momento de la indicación quirúrgica debe ser analizado con detalle. Si bien la infección pancreática durante la primera semana ha quedado demostrada y, por tanto, existe base teórica para el desbridamiento, en ese momento la necrosis pancreática no está bien definida y la situación del paciente suele ser muy lábil, por lo que el desbridamiento no es óptimo y la mortalidad en ese período, elevada³⁶. Un estudio aleatorizado comparando cirugía precoz frente a cirugía demorada¹⁹ evidenció que la mortalidad era menor en aquellos pacientes en los que la cirugía se retrasó. Diversos estudios posteriores avalan estos resultados^{20,51,52}, comparando mortalidad tras

cirugía antes del día 14^{53,54} o del 28⁵⁵ desde el ingreso. Los resultados previos de nuestro grupo³⁴ siguen en esta línea, demostrando mejores resultados si esperamos 12 días desde el inicio de la clínica. En la misma línea, el grupo multicéntrico holandés publicó una mortalidad que llega al 78% tras la cirugía precoz⁵⁶. En nuestra experiencia, los pacientes intervenidos durante la primera semana desde el inicio del cuadro fallecen en un 43% de los casos, siendo el momento de la cirugía la variable con más influencia en el análisis de la mortalidad postoperatoria.

En el otro extremo, es decir, con el manejo sin drenaje ni cirugía en necrosis pancreática, los resultados tampoco son halagadores. En su estudio, van Santvoort⁵⁶ muestra con detalle el flujo de los pacientes con necrosis pancreática. La mortalidad entre los 63 pacientes con necrosis pancreática y fracaso orgánico que se trataron de forma conservadora (no drenados ni intervenidos) fue del 37%. Así pues, el manejo nihilista de algunos grupos también queda en entredicho.

En un planteamiento intermedio, entre la cirugía de entrada y el tratamiento conservador sin drenaje ni cirugía, estaría el manejo en etapas o «step up approach». En un estudio aleatorizado, el grupo holandés demostró menos complicaciones mayores tras el manejo en etapas, a pesar de presentar una mortalidad y estancia hospitalaria similares en el grupo de cirugía de entrada^{26,27}. A pesar de no demostrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad, este planteamiento ha sido adoptado por la mayoría de grupos al aportar al paciente la ventaja de demorar la cirugía. Ahora bien, analizando a fondo dicho estudio evidenciamos que todos los pacientes incluidos fueron intervenidos a partir del día 12 desde el inicio de la clínica, por lo que desconocemos cuál sería la aplicación de esta filosofía en los primeros días del ingreso. En una extensa revisión, van Baal⁵⁷ analiza los resultados del manejo mediante drenaje percutáneo. Pocos grupos utilizan el tratamiento mediante drenaje percutáneo durante los primeros días desde el inicio de la clínica⁵⁸⁻⁶¹. En otro ámbito, al analizar los motivos del fracaso en el manejo en etapas, el grupo hindú de Chandigarh⁶² demostró que la presencia de insuficiencia renal, un score APACHE II elevado y la presencia de infección multibacteriana eran los factores que acarrearán mayor riesgo de conversión a cirugía. Probablemente, en un futuro se podrá prever en qué pacientes el manejo en etapas fracasará. Así pues, en el momento actual, el manejo del paciente con PAG infectada, en presencia de fracaso orgánico durante la primera semana del inicio del cuadro, sigue siendo controvertido.

Conclusiones

La cirugía por pancreatitis aguda comporta una elevada mortalidad, que se ve agravada si se lleva a cabo durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. La complejidad en el manejo de estos pacientes obliga a un enfoque multidisciplinar en centros de referencia, con cirujanos con especial dedicación a dicha enfermedad que puedan coordinar el tratamiento, hecho que mejora los resultados de forma significativa. Por último, en el momento actual, el tratamiento de la pancreatitis aguda debe contemplar un amplio abanico

de posibilidades terapéuticas que implica a diversos servicios médicos como los de radiología intervencionista, endoscopia avanzada y medicina intensiva, con el objetivo de mejorar los resultados. La aplicación del tratamiento en etapas como alternativa a la cirugía de entrada, en el manejo de estos pacientes, probablemente mejorará los resultados, aunque hacen falta más estudios de calidad para confirmar dicho aspecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Kivilaakso E, Fraki O, Nikki P, Lempinen M. Resection of the pancreas for acute fulminant pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152:493-8.
- Alexandre JH, Chambon H, de Hocheplied F. [Total pancreatectomy in acute necrotizing hemorrhagic pancreatitis. Indications and technic]. *J Chir (Paris).* 1975;110:405-22.
- Dritsas KG. Near total pancreatectomy in the treatment of acute hemorrhagic pancreatitis. *Am Surg.* 1976;42:44-7.
- Alexandre JH, Chambon H, Assan R. Total pancreatectomy in the treatment of acute necrotizing and hemorrhagic pancreatitis. Indications-technique. *Langenbecks Arch Chir.* 1976;340:231-47.
- Ranson JH, Balthazar E, Caccavale R. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1985;201:656-63.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331-6.
- Ranson JHC. Etiological and prognosis factors in human acute pancreatitis: A review. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:633-8.
- Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J. Oea prognosis factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984;25:1340-6.
- Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91:433-8.
- Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 1988;75:207-12.
- Bradley III EL, K.A.A.. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1991;161:19-25.
- Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: A historical perspective. *Pancreas.* 2009;38:355-66.
- Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg.* 2000;232:619-26.
- Bradley E. 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;128:586-90.
- Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 1995;181:279-88.
- Hartwig W, Werner J, Müller CA, Uhl W, Buchler MW. Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9:429-35.
- Bosscha K, Hulstaert PF, Hennipman A, Visser MR, Gooszen HG, van Vroonhoven TJ, et al. Fulminant acute pancreatitis and infected necrosis: Results of open management of the abdomen and planned reoperations. *J Am Coll Surg.* 1998;187:255-62.
- Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: Characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* 2001;22:274-8.
- Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173:71-5.
- Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:481-7.
- Büchler P, Reber HA. Surgical approach in patients with acute pancreatitis. Is infected or sterile necrosis an indication—in whom should this be done, when, and why? *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:661-71.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2002;2:565-73.
- Gastroenterology BSo United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut.* 1998;42 Suppl:S1-3.
- Wu XN. Guidelines for treatment of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002;1:446-51.
- Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carri-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl:S15-39.
- Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1491-502.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, et al. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): Design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg.* 2006;6:6.
- Tenner S, Baillie J, de Witt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400-15. 1416.
- Navarro S, Amador J, Arguella L, Ayuso C, Boadas J, de las Heras G, et al. [Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the treatment of acute pancreatitis. Consensus development conference]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:366-87.
- Pezzilli R, Zerbi A, di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2010;10:523-35.
- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
- Poves Prim I, Fabregat Pous J, Garcia Borobia FJ, Jorba Marti R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:705-9. 709-713.
- Poves I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Llado L, et al. Results of treatment in severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000;92:586-94.
- Busquets J, Fabregat J, Pelaez N, Millan M, Secanella L, Garcia-Borobia F, et al. Factors influencing mortality in patients undergoing surgery for acute pancreatitis: Importance of peripancreatic tissue and fluid infection. *Pancreas.* 2013;42:285-92.
- Garcia-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:768-74.
- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:975-9.
- Pascual I, Sabater L, Anon R, Calvete J, Pacheco G, Muñoz E, et al. Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: More arguments to change the paradigm. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1627-33.

38. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, et al. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: The role of necrosectomy. *Pancreas*. 2004;28:65-8.
39. Castellanos G, Pinero A, Doig LA, Serrano A, Fuster M, Bixquert V. Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience. *Surg Endosc*. 2012;27:443-53.
40. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Llamas C, Fuster M, Fernandez JA, et al. Translumbar retroperitoneal endoscopy: An alternative in the follow-up and management of drained infected pancreatic necrosis. *Arch Surg*. 2005;140:952-5.
41. Ashley SW. Sterile pancreatic necrosis: Is operation necessary? *J Am Coll Surg*. 1995;181:363-4.
42. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Hesse U, Pattyn P, de Hemptinne B, et al. Perioperative factors determine outcome after surgery for severe acute pancreatitis. *Crit Care*. 2004;8:R504-11.
43. Gotzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: Extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg*. 2002;26:474-8.
44. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, et al. Severe acute pancreatitis: Prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas*. 2000;21:266-71.
45. Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899-903.
46. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology*. 1987;93:1315-20.
47. Maravi Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, et al. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. *Med Intensiva*. 2013;37:163-79.
48. Pappas TN. Con: Computerized tomographic aspiration of infected pancreatic necrosis: The opinion against its routine use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2373-4.
49. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of routine clinical tests in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:1256-64.
50. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg*. 1998;85:179-84.
51. Tzovaras G, Parks RW, Diamond T, Rowlands BJ. Early and long-term results of surgery for severe necrotizing pancreatitis. *Dig Surg*. 2004;21:41-6. discussion 46-47.
52. Bhansali SK, Shah SC, Desai SB, Sunawala JD. Infected necrosis complicating acute pancreatitis: Experience with 131 cases. *Indian J Gastroenterol*. 2003;22:7-10.
53. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kobari M. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatitis: Recent results of a cooperative national survey in Japan. *Pancreas*. 1998;16:316-22.
54. Hungness ES, Robb BW, Seeskin C, Hasselgren PO, Luchette FA. Early debridement for necrotizing pancreatitis: Is it worthwhile? *J Am Coll Surg*. 2002;194:740-4. discussion 744-745.
55. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. 2008;247:294-9.
56. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254-63.
57. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2011;98:18-27.
58. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:969-75.
59. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas*. 2007;34:399-404.
60. Bruennler T, Langgartner J, Lang S, Wrede CE, Klebl F, Zierhut S, et al. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? *World J Gastroenterol*. 2008;14:725-30.
61. Morteale KJ, Girshman J, Szejnfeld D, Ashley SW, Erturk SM, Banks PA, et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: Clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:110-6.
62. Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg*. 2013;257:737-50.