

FACTORES DETERMINANTES DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES OPERADOS POR COMPLICACIONES LOCALES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Carlos G. Ocampo* MAAC, Hugo I. Zandalazini** MAAC, Gustavo Kohan** MAAC,
Roberto F. G. Klappenbach** MAAC y Alejandro S. Oría*** MAAC

DEL HOSPITAL COSME ARGERICH, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

RESUMEN

Antecedentes: La necrosis pancreática infectada y el seudoquistes son complicaciones que en general requieren algún tipo de tratamiento quirúrgico (laparoscópico, percutáneo o convencional).

Objetivo: Identificar los factores determinantes de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía por complicaciones locales de la pancreatitis aguda.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica en la National Library of Medicine mediante Pubmed limitada a los trabajos publicados en inglés, a partir de 1990 utilizando los siguientes términos solos o en combinación: "pancreatic necrosis", "necrosectomy", "mortality", "morbidity", "local complications", "surgery" y "severe acute pancreatitis". En la base de datos LILACS se realizó también una búsqueda de los trabajos publicados en Argentina, en el período 2000 a 2011.

Resultados: Se seleccionaron 119 trabajos y se excluyeron 82 por inadecuado análisis estadístico o insuficiente número de pacientes. Del análisis de los 37 trabajos seleccionados se identificaron 6 factores determinantes de mortalidad luego de la necrosectomía pancreática. Estos factores fueron: el intervalo de tiempo entre el ingreso y la necrosectomía, la composición líquida o sólida predominante, la presencia de infección, la extensión y localización de la necrosis pancreática, la presencia de disfunciones orgánicas y la organización de la necrosis. En la búsqueda de la base de datos LILACS se identificaron 7 trabajos publicados sobre cirugía de las complicaciones locales de la pancreatitis aguda.

Conclusión: La bibliografía puede identificar seis factores determinantes de evolución en los pacientes sometidos a cirugías por complicaciones locales de la pancreatitis, lo cual tiene utilidad para el tratamiento.

Palabras clave: páncreas – pancreatitis aguda - complicaciones

ABSTRACT

Background: Infected pancreatic necrosis and pseudocyst are complications that, generally, require any type of surgical treatment (laparoscopic, percutaneous or open surgery).

Objective: To identify mortality factors in patients who underwent surgery for local complications of acute pancreatitis.

Method: It was conducted a literature search in the National Library of Medicine through Pubmed, limited to publications in English since 1990, using the following keywords: pancreatic necrosis, necrosectomy, mortality, morbidity, local complications, surgery and severe acute pancreatitis. In the data base LILACS a similar search was conducted, limited to the Argentine literature, during the period 2000 – 2011.

Results: 119 publications were selected and 82 were excluded because of inadequate statistical analysis or insufficient number of patients. After the analysis, 37 publications were selected and 6 mortality factors after pancreatic necrosectomy were identified. These factors were: time between admission and necrosectomy; predominance of liquid or solid components; presence of infection; extension and localization of pancreatic necrosis; presence of organ failure and walled off necrosis. In the search conducted in the LILACS data base, 7 publications about surgery of the local complications of acute pancreatitis were identified.

Conclusion: After the literature search, six factors were identified related to the patient evolution after surgery for pancreatic local complications.

pancreas – acute pancreatitis - complications
Rev. Argent. Cirug., 2012; 103 (4-5-6): 45-52

* Profesor Adjunto de Cirugía, Jefe de Unidad del Servicio de Cirugía

** Médicos de planta del Servicio de Cirugía

*** Profesor Titular de Cirugía (Universidad de Buenos Aires)

Recibido el 25 de Junio de 2012.

Aceptado el 07 de Agosto de 2012.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan una forma leve que se resuelve rápidamente con tratamiento conservador, mientras que 20 a 25% de los pacientes presentan formas graves con complicaciones sistémicas o locales. Las complicaciones locales más frecuentes son la necrosis pancreática infectada y el pseudoquiste que, por lo general, requieren algún tipo de tratamiento quirúrgico.

Durante mucho tiempo, el único tratamiento utilizado para tratar las complicaciones locales de la pancreatitis aguda era la cirugía convencional. En las últimas décadas, la endoscopía, la laparoscopia y el drenaje percutáneo son modalidades de tratamiento mini-invasivo que compiten o se complementan con la cirugía convencional. La existencia de estas múltiples opciones terapéuticas plantea un desafío para los cirujanos, a la hora de elegir la opción más adecuada para cada paciente.

La heterogeneidad de las complicaciones locales, junto con los diferentes contextos clínicos de los pacientes, determinan diversos factores favorables o desfavorables, que influyen en el resultado de la aplicación de una determinada opción terapéutica. A pesar de su importancia, llama la atención la ausencia de una adecuada evaluación de estos factores en la mayoría de las series. Esta evaluación, es de fundamental importancia para poder categorizar a los pacientes y de esta forma, poder realizar una adecuada comparación de la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas.

El objetivo principal de este trabajo es identificar, mediante una búsqueda bibliográfica, los factores determinantes de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía por complicaciones locales de la pancreatitis aguda. El objetivo secundario es determinar cuántos de los factores identificados se encuentran consignados en los trabajos publicados en la literatura argentina sobre cirugía de las complicaciones locales de la pancreatitis aguda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la *National Library of Medicine* mediante Pubmed limitada a

los trabajos publicados en inglés, a partir de 1990. La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos sólo o en combinación: pancreatic necrosis, necrosectomy, mortality, morbidity, local complications, surgery and severe acute pancreatitis. Se excluyeron los trabajos en los cuales no se realizó un análisis estadístico multivariable para determinar los factores que influían en la mortalidad. Además, para evitar errores estadísticos se excluyeron los trabajos con menos de 25 pacientes. En los trabajos seleccionados se identificaron los factores determinantes de mortalidad según el análisis multivariable.

En la base de datos LILACS se realizó también una búsqueda de los trabajos publicados en Argentina, en el período 2000 a 2011, con los términos pancreatitis aguda severa, necrosectomía, necrosis pancreática y/o complicaciones locales, cirugía y pancreatitis aguda severa. Se incluyeron sólo los trabajos en los cuales se realizó cirugía por complicaciones locales de la pancreatitis aguda. En los trabajos seleccionados se determinó cuántos de los factores identificados previamente se encontraban consignados.

RESULTADOS

En la búsqueda mediante Pubmed se seleccionaron 119 trabajos, se excluyeron 82 por inadecuado análisis estadístico o insuficiente número de pacientes. Del análisis de los 37 trabajos seleccionados se identificaron 6 factores determinantes de mortalidad luego de la necrosectomía pancreática. Estos factores fueron: el intervalo de tiempo entre el ingreso y la necrosectomía, la composición líquida o sólida predominante, la presencia de infección, la extensión y localización de la necrosis pancreática, la presencia de disfunciones orgánicas y la organización de la necrosis.

En la búsqueda de la base de datos LILACS se identificaron 7 trabajos publicados sobre cirugía de las complicaciones locales de la pancreatitis aguda. Ninguno de los trabajos seleccionados tenía una clara descripción de los 6 factores determinantes de mortalidad previamente identificados. El número promedio de factores determinantes de mortalidad identificados por trabajo fue de 3.2 (rango de 2-5).

DISCUSIÓN

El análisis de los trabajos seleccionados identificó 6 factores asociados a mortalidad luego de necrosectomía. Estos factores fueron: el intervalo de tiempo entre el ingreso y la necrosectomía, la composición líquida o sólida predominante, la presencia de infección, la extensión y localización de la necrosis pancreática, la presencia de disfunciones orgánicas y la organización de la necrosis. En los últimos años, se ha mencionado al intervalo de tiempo entre el inicio del ataque y la cirugía como un factor de riesgo de morbilidad muy importante. El análisis de la evidencia muestra que el riesgo de mortalidad es significativamente menor cuando la necrosectomía se realiza más allá de la segunda semana de evolución (Tabla 1).

Autor	Número de pacientes	Mortalidad Cirugía Temprana (Menos de 14 días)	Mortalidad Cirugía Temprana (Más de 14 días)	P
Hartwig ⁵	62	53% (16)	22% (7)	< 0.05
Rodriguez ¹⁷	167	20% (14)	5% (5)	< 0.002
Mofidi ¹¹	94	48% (45)	13% (13)	< 0.05
Mier ¹⁰	41	56% (14)	27% (3)	Est. interrumpido
Hungness ⁸	25	29% (4)	18% (2)	< 0.05
Besselink ⁴	53	75% (12)	18% (7)	< 0.001

TABLA 1

Mortalidad en relación al intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la necrosectomía.

El valor entre paréntesis corresponde al número de pacientes.

El trabajo de Mier¹⁰ es el único estudio prospectivo randomizado que evaluó la importancia del tiempo en la necrosectomía. En este trabajo, los pacientes fueron randomizados a cirugía temprana (menos de 14 días de evolución) o a cirugía diferida (más de 14 días de evolución). Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica y el diagnóstico de infección de la necrosis no fue determinante para indicar la cirugía. La mortalidad de la cirugía temprana fue de 56%, muy superior al 27% de la cirugía diferida. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, el estudio fue interrumpido en forma prematura debido al riesgo elevado de mortalidad de la cirugía temprana.

Hay varias razones que podrían explicar la mayor mortalidad de la cirugía temprana. En

primer lugar, dado que la mayoría de los trabajos se basan en series retrospectivas, es posible que ocurra un sesgo en la muestra de los pacientes. Es muy probable que los pacientes que necesiten cirugía temprana constituyan un grupo de pacientes más graves, en relación a aquellos en que les es posible diferir la cirugía. En segundo lugar, como la cirugía temprana se realiza en plena etapa de respuesta inflamatoria de la pancreatitis aguda, la alta mortalidad de la misma podría estar influenciada por el agravamiento de disfunciones y fallas orgánicas preexistentes. Por último, desde un punto de vista técnico, la necrosectomía en la cirugía temprana es más difícil y aún imposible en algunos casos, ya que los fragmentos necróticos están firmemente adheridos a los tejidos viables. En la cirugía diferida, por el contrario, el reblandecimiento y desprendimiento de los fragmentos necróticos, producto del mayor tiempo de evolución, permite que la necrosectomía sea técnicamente más sencilla. Por lo tanto, la necrosectomía tardía se realiza en pacientes clínicamente más estables, es técnicamente más sencilla, más completa, con menor riesgo de hemorragia y menor número de complicaciones, que la necrosectomía temprana.

Las ventajas ofrecidas por la necrosectomía tardía están modificando en algunos centros la oportunidad quirúrgica de la necrosis pancreática infectada. Hasta hace muy poco tiempo, los paradigmas del tratamiento de la necrosis pancreática eran el tratamiento conservador en la necrosis estéril y el tratamiento quirúrgico inmediato en la necrosis pancreática infectada. Mientras que el primero permanece inalterable, el segundo sufrió un proceso gradual de cambios. El determinante en la indicación quirúrgica tradicional en la necrosis pancreática infectada era la confirmación bacteriológica de una sospecha clínica de infección. En la actualidad, se prioriza la clínica y para aprovechar las ventajas de la necrosectomía tardía, se tiende a retrasar la indicación quirúrgica en pacientes clínicamente estables con diagnóstico de infección mediante antibióticos y o drenaje percutáneo.

La influencia de la infección en la evolución de la cirugía por complicaciones locales de la pancreatitis aguda es en la actualidad un tema de controversia. La mayoría de las series coinciden en que la infección de las complicaciones locales produce una mayor morbilidad; sin embargo, la relación entre la presencia de infec-

ción y el riesgo de mortalidad tiene en la evidencia resultados contradictorios. En algunas series, la infección de la necrosis incrementa significativamente el riesgo de mortalidad; mientras que en otras, la mortalidad de la cirugía es similar en pacientes con necrosis estéril o infectada (Tabla 2).

Autor	Número de pacientes	Mortalidad Necrosis Estéril	Mortalidad Necrosis Infectada	p
Rocha ¹⁶	167	10% (5)	33% (5)	< 0.05
Besselink ³	173	5.1% (4)	30% (29)	< 0.01
Rodríguez ¹⁷	158	15% (17)	4.4% (2)	NS
Besselink ⁴	106	28% (21)	47% (14)	NS
Rau ¹⁵	275	23% (33)	27% (38)	NS
Hartwig ⁵	121	2.5% (2)	24.4% (10)	< 0,01
Isenmann ⁷	61	4.28% (7)	25%(9)	NS

TABLA 2
Mortalidad en relación a la presencia de infección pancreática

El valor entre paréntesis corresponde al número de pacientes.

Estas diferencias en la importancia de la infección como factor determinante de mortalidad podrían estar explicadas por la presencia de disfunciones orgánicas. En las series en las que la infección no incrementa la mortalidad, la incidencia de disfunciones orgánicas es similar entre pacientes infectados o estériles. Por el contrario, en las series en las cuales la infección incrementa el riesgo de mortalidad, la incidencia de disfunciones orgánicas es significativamente superior en pacientes con necrosis infectada que en los pacientes con necrosis estéril. En base a estos hallazgos, se puede afirmar que la infección que pone en riesgo a los pacientes con necrosis pancreática es aquella que está acompañada de disfunciones orgánicas. En síntesis, los pacientes con necrosis pancreática infectada sin disfunciones orgánicas, independientemente de la modalidad de tratamiento, tendrían un menor riesgo de mortalidad que los pacientes con necrosis infectada y disfunciones orgánicas.

En los pseudoquistes, al igual que en la necrosis pancreática infectada, la infección constituye un factor determinante de mortalidad siempre y cuando se acompañe de disfunciones orgánicas. En un trabajo de nuestro grupo, los pacientes con infección y disfunciones orgánicas tuvieron una mortalidad del 27.7% (4 de 18), mientras que no se registró mortalidad en pa-

cientes con pseudoquistes infectados sin disfunciones orgánicas (0 de 14)¹³.

En los últimos años, la presencia de disfunciones orgánicas durante el curso de la pancreatitis aguda ha sido reconocida como uno de los principales factores determinantes de la evolución del ataque. Las disfunciones orgánicas se pueden presentar en forma temprana o tardía. Las disfunciones tempranas aparecen dentro de las dos primeras semanas y son consecuencia de la respuesta inflamatoria inicial. Las disfunciones tardías se presentan a partir de la tercera semana de evolución y por lo general son consecuencia de la infección de las complicaciones locales. Tanto las disfunciones tempranas como las tardías son responsables directamente de morbilidad y mortalidad en un ataque de pancreatitis aguda.

En los últimos años, varios trabajos muestran que las disfunciones tempranas no sólo son responsables de la mortalidad temprana, sino que su presencia es un factor de riesgo para el desarrollo de las complicaciones locales futuras y para la mortalidad tardía. Los pacientes con disfunciones tempranas que sobreviven a la primera etapa, tienen durante su evolución, un mayor riesgo de complicaciones locales o de mortalidad tardía que los pacientes que no desarrollaron disfunciones tempranas. En la tabla 3 se muestra la mortalidad tardía en pacientes operados por complicaciones locales, con y sin desarrollo de disfunciones tempranas.

Autor	Número de pacientes	Mortalidad Tardía Sin disfunciones orgánicas	Mortalidad Tardía Con disfunciones orgánicas	p
Tao ¹⁹	297	3%	42%	<0.01
Isenmann ⁷	158	14%	42%	<0.01
Isenmann ⁸	273	0	23%	<0.01
Perez ¹⁴	99	8%	47%	<0.001

TABLA 3
Mortalidad en pacientes operados por complicaciones locales según el desarrollo de disfunciones orgánicas

Como se observa, la mortalidad tardía es significativamente superior en pacientes que desarrollaron disfunciones tempranas en relación a los pacientes que no las desarrollaron.

En un trabajo publicado en el año 1999, nuestro grupo mostró claramente la relación entre respuesta inflamatoria temprana y mortalidad tardía²⁰. Posteriormente, en el año 2001,

Ilsenmann⁸ demostró que la presencia de disfunciones tempranas estuvo asociada a un dramático incremento del 42% en la mortalidad tardía. Estos resultados son similares a los hallados por Rau¹⁵ en 2006. En este último trabajo, la disfunción orgánica temprana múltiple fue el factor independiente más importante de mortalidad en 230 pacientes con necrosis pancreática. Un hallazgo interesante de este trabajo fue que el factor de riesgo más importante en el curso de la necrosis pancreática infectada, fue la presencia de disfunciones orgánicas tempranas y no la extensión de la necrosis pancreática.

Recientes trabajos analizan no sólo la presencia de disfunciones orgánicas sino también su dinámica. La repercusión de las disfunciones tempranas que se resuelven rápidamente no es la misma que las disfunciones tempranas persistentes. Las disfunciones tempranas que se resuelven dentro de los tres primeros días de tratamiento no incrementan el desarrollo de infección local ni el riesgo de mortalidad tardía. Por el contrario, las disfunciones tempranas que persisten son las que definitivamente constituyen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de complicaciones locales y mortalidad tardía. En el trabajo de Lytras⁹ los enfermos con disfunciones orgánicas persistentes tuvieron 8 veces más riesgo de morir que aquellos con disfunciones orgánicas transitorias (OR 8.84 IC 1.12-69.49, $p < 0.05$). Por el contrario, la mortalidad asciende significativamente en pacientes con falla orgánica que persiste más allá de la primera semana. Las guías recientes sobre pancreatitis aguda de Reino Unido indican que la falla orgánica temprana que resuelve dentro de las 48 horas, no debe ser considerada enfermedad severa.

En la actualidad, la TAC dinámica permite no sólo diagnosticar la presencia de necrosis pancreática, sino también precisar la extensión y la localización anatómica de la misma. En relación a la extensión de la necrosis, la evidencia muestra que en la mayoría de las series los pacientes con mayor extensión de la necrosis tiene, en forma significativa, mayor incidencia de infección, de necesidad quirúrgica y de morbilidad. Nuestros resultados indican que los pacientes con extensión de la necrosis pancreática mayor al 30% del volumen glandular tienen en forma significativa mayor incidencia de infección y mayor necesidad quirúrgica que los pacientes con menos de 30% de extensión de la necrosis¹³. La mayoría de las series muestran

resultados similares en relación a la extensión de la necrosis y la presencia de necrosis infectada y necesidad quirúrgica.

Los pacientes con necrosis peripancreática pero sin necrosis pancreática presentan una pancreatitis aguda necrotizante de menor gravedad. Sakorafas¹⁸ identificó 12 pacientes con necrosis peripancreática y sin necrosis pancreática y los comparó con 50 pacientes con necrosis pancreática. Los pacientes con necrosis peripancreática aislada tuvieron en forma significativa menor incidencia de disfunciones orgánicas, requirieron menor cantidad de necrosectomías y tuvieron menor índice de complicaciones postoperatorias. La estadía hospitalaria (29 vs 54 días, $p < 0.05$) y la mortalidad (8% vs 20%, $p < 0.05$) fue significativamente menor en los pacientes con necrosis peripancreática aislada.

Las lesiones locales en pancreatitis aguda tienen una estructura heterogénea compuesta por una cantidad variable de tejidos sólidos (necrosis) y líquidos. En las lesiones locales con predominio del componente líquido sobre el sólido, el tratamiento es más sencillo, permite la mini-invasividad y, por lo tanto, la morbilidad en este tipo de lesiones es menor que las de lesiones locales con importante componente sólido. Cuando se analizan los resultados del tratamiento de lesiones locales predominantemente sólidas o líquidas, con una misma modalidad terapéutica, surge claramente que las lesiones locales con componente líquido dominante tienen menor morbilidad y mayor éxito terapéutico que las lesiones con componentes sólidos. El trabajo de Baron², por ejemplo, analiza los resultados del drenaje endoscópico en las distintas lesiones locales de la pancreatitis aguda. Se trataron mediante drenaje endoscópico a 138 pacientes. Las lesiones locales con importante componente líquido tuvieron mayor éxito terapéutico y menor morbilidad que las lesiones locales con componente sólido predominante. En el análisis multivariable el único factor significativo de complicación fue la presencia de fragmentos sólidos (necrosis) en el interior de las lesiones locales.

Durante la evolución del ataque de pancreatitis aguda y a medida que pasa el tiempo, los tejidos necróticos, ya sean infectados o estériles, se organizan y se aíslan de los tejidos circundantes formando una pared fibrosa. Esta estructura de tejidos sólidos dentro de una cápsula o pared, se denomina *necrosis pancreática organizada o walled-off necrosis*. El diagnóstico

se realiza por TAC dinámica, mediante la cual se visualiza una imagen hipodensa rodeada de una pared que capta el contraste. Esta forma evolutiva, mucho más tardía que la necrosis difusa debe ser muy bien identificada ya que su tratamiento es más sencillo y completo, y permite la utilización de métodos mini-invasivos. Cuando se comparan los resultados del tratamiento en pacientes con necrosis organizada o difusa, se observa que la necrosis organizada tiene menor morbimortalidad. En el trabajo de Ashley¹ la mortalidad de los pacientes con necrosis difusa fue significativamente superior a la mortalidad de los pacientes con necrosis organizada (14% vs 0, $p < 0.05$).

En conclusión, el análisis de la evidencia permitió identificar 6 factores determinantes de evolución en pacientes sometidos a cirugía por complicaciones locales de la pancreatitis aguda. Estos factores son: el intervalo de tiempo entre el ingreso y la necrosectomía, la composición líquida o sólida predominante, la presencia de infección, la extensión de la necrosis pancreática, la presencia de disfunciones orgánicas y la organización de la necrosis. Todos estos factores pueden ser recordados utilizando una regla nemotécnica denominada TaLINDO, donde T es Tiempo de evolución, L es la presencia de componente Líquido, I es la presencia de Infección, N es el monto de Necrosis, D es la presencia de Disfunciones orgánicas y O es la presencia de necrosis Organizada.

Todos los trabajos publicados en la literatura argentina y la mayoría de los publicados en revistas extranjeras, especialmente los que utilizan modalidades mini-invasivas, carecen de una adecuada descripción de los factores determinantes de evolución. La ausencia de los mismos, no sólo impide reconocer si los pacientes tratados tienen o no condiciones favorables o desfavorables de evolución, sino también imposibilita la comparación de los pacientes entre las diferentes series. Tratar pacientes con factores favorables de evolución (sin disfunciones orgánicas tempranas, con poca necrosis, con componente líquido dominante u operados más allá de la tercera semana) es muy diferente a tratar pacientes con factores desfavorables de evolución (con disfunciones orgánicas tempranas, necrosis extensa, poco componente líquido u operados antes de la segunda semana) independientemente de la modalidad terapéutica utilizada. En futuros trabajos, una clara descripción de los factores determinantes de evolución permitirá categorizar adecuadamente los pacientes tratados y de esta

forma, se podrá comparar en forma racional las diferentes opciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, et al. *Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases*. Ann Surg 2001; 234:572-9; discussion 9-80.
2. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, et al. *Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts*. Gastrointest Endosc 2002; 56:7-17.
3. Besselink MG, de Bruijn MT, Rutten JP, et al. *Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis*. Br J Surg 2006; 93:593-9.
4. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. *Timing and impact of infections in acute pancreatitis*. Br J Surg 2009; 96:267-73.
5. Hartwig W, Werner J, Muller CA, Uhl W, Buchler MW. *Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis*. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 429-435.
6. Hungness ES, Robb BW, Seeskin C. *Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile?* J Am Coll Surg. 2002 194:740-744.
7. Isenmann R, Rau B, Beger HG. *Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis*. Br J Surg 1999; 86:1020-4.
8. Isenmann R, Rau B, Beger HG. *Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup*. Pancreas. 2001 Apr;22(3):274-8.
9. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, et al. *Persistent early organ failure: defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis?* Pancreas 2008; 36:249-54.
10. Mier J, Leon EL, Castillo A, et al. *Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis*. Am J Surg 1997; 173:71-5.
11. Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, et al. *Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis*. World J Surg 2007; 31:2002-7.
12. Ocampo C, Oría A., Zandalazini. *Seudoquistes pancreáticos agudos complicados*. Rev. Argent. Cirug. 2003; 85 (5-6): 207-215.
13. Ocampo C., Zandalazini H., Kohan G. *Computed tomographic prognostic factors for predicting local complications in patients with pancreatic necrosis*. Pancreas 2009; 38: (137-142).
14. Perez A, Whang EE, Brooks DC, et al. *Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis?* Pancreas 2002;

- 25(3):229-33.
15. Rau B, Bothe A, Beger HG. *Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series.* Surgery 2005; 138:28-39.
 16. Rocha FG, Benoit E, Zinner MJ, et al. *Impact of radiologic intervention on mortality in necrotizing pancreatitis: the role of organ failure.* Arch Surg 2009;144:261-5.
 17. 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; 247:294-9.
 18. Sakorafas, MD, Gregory G Tsiotos, MD, Michael G Sarr, MD, FACS, *Extrapancreatic Necrotizing Pancreatitis with Viable Pancreas: A Previously Under-Appreciated Entity,* J Am Coll Surg 1999; 188:643-648.
 19. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. *Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China.* World J Gastroenterol 2004; 10:919-21.
 20. Zandalazini HI, Oría AS; Ocampo, CG, y col. *Superioridad de los signos clínicos sobre los morfológicos en el pronóstico de mortalidad por necrosis pancreática infectada.* Rev. Argent. Cirug. 1999 76:243-6.
- Increasing age and APACHE II scores are the main determinants of outcome from pancreatic necrosectomy.* Br J Surg 90:1542-1548.
8. Flint R, Windsor JA. *Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis.* Arch Surg 2004.
 9. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, et al. *Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients.* Pancreas 2000; 21:266-71.
 10. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, et al. *Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes.* Gastrointest Endosc 2006; 63:635-43.
 11. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, et al. *Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis.* Gastroenterology 1992; 103:1636-40.
 12. Le Mee J, Paye F, Sauvanet A, O'Toole D, Hammel P, Marty J et al. *Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis.* Arch Surg 2001; 136: 1386-1390
 13. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. *Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome.* Crit Care Med 2003;31: 1026-1030.
 14. Mazza, O; Moro, M; Arbués, G. *Tratamiento laparoscópico del pseudoquiste agudo de páncreas: técnica y resultados iniciales.* Rev. argent. cir;85(3/4):135-143, sept. oct. 2003.
 15. McFadden DW, Reber HA. *Indications for surgery in severe acute pancreatitis.* Int J Pancreatol 1994; 15(2):83-90.
 16. Montenegro, RB; Spitale. *Necrosis extrapancreática cavitada: una forma de presentación de la necrosis pancreática.* Rev. Argent. Cir. 2001;80 (5):203-208.
 17. Nespral, E; Serafini, V; Taddei, A. *Retroperitoneostomía en pancreatitis aguda grave: análisis de las indicaciones y complicaciones.* Rev. argent. cir;82(5/6):234-240, mayo-jun. 2002
 18. Ocampo C., Oría A., Zandalazini H. *Treatment of acute pancreatic pseudocysts after severe acute pancreatitis.* J. Gastroint. Surg., 2007; 11(3): 357-63.
 19. Oleynikov D, Cook C, Sellers B, Mone MC, Barton R. *Decreased mortality from necrotizing pancreatitis.* Am J Surg 1998; 176: 648-653.
 20. Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, et al. *Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection.* Am J Surg 1992; 163:105-9; discussion 9-10.
 21. Rau BM, Bothe A, Kron M, et al. *Role of early mul-*

ANEXO BIBLIOGRÁFICO

1. *UK guidelines for the management of acute pancreatitis.* Gut 2005; 54 Suppl 3:iii1-9.
2. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, et al. *Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis.* Gastroenterology 1996; 111:755-64.
3. Beger HG, Buchler M, Bittner R, et al. *Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis.* Br J Surg 1988; 75(3):207-212.
4. Bosscha K, Hulstaert PF, Hennipman A, et al. *Fulminant acute pancreatitis and infected necrosis: results of open management of the abdomen and "planned" reoperations.* J Am Coll Surg 1998;187:255-262
5. Buchler MW, Gloor B, Muller CA, et al. *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection.* Ann Surg 2000; 232:619-26.
6. Casaretto EM, Alejandro; Beneder. *Seudoquiste de páncreas, su tratamiento quirúrgico.* Prensa Med. Argent. 2002; 89:5.
7. Connor S, Ghaneh P, Raraty M, et al. (2003)

- tisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1053-61.*
22. Sangster GC, A; D'Agostino, H. *Manejo percutáneo de las colecciones pancreáticas que complican pancreatitis agudas de causa infrecunte. Rev. Argent. Radiol. 2005; 69:139-44.*
 23. Secchi MAS, W; Forte, J. *Estrategia diagnóstica y terapéutica de las lesiones y complicaciones de la pancreatitis aguda. Rev. Argent. Cirug. 2002; 83: 239-44.*
 24. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. *Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113:899-903.*
 25. Tzovaras G, Parks RW, Diamond T, et al. (2004) *Early and longterm results of surgery for severe necrotising pancreatitis. Dig Surg 2004, 21:41-46.*