

11209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.



SECRETARIA DE SALUD DE EL ESTADO DE MICHOACÁN.

CIRUGÍA TEMPRANA EN NECROSIS PANCREÁTICA INFLUYE EN LA
MORBIMORTALIDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE.

TESIS.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO GENERAL.

PRESENTA:

DR. AGUSTÍN MORALES VEGA.

ASESOR:

DR. CARLOS TORRES VEGA.
CIRUJANO GENERAL

MORELIA, MICHOACÁN, AÑO 2005.

0350688

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL



Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

~~DR. CARLOS PINEDA MARQUEZ.~~
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA.


DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
DR. MIGUEL SILVA.

X




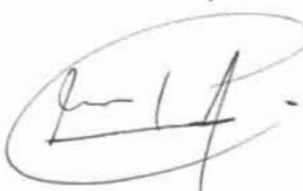
Secretaría de Salud de Michoacán
HOSPITAL GRAL.
"DR. MIGUEL SILVA"
Enseñanza e Investigación

DR. JAVIER CARRILLO SILVA
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL
DR. MIGUEL SILVA.


DR. JUAN VICENTE RANGEL ALVAREZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL.

DR. CARLOS TORRES VEGA
CIRUJANO GENERAL DEL HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA
Y ASESOR DE TESIS


DR. AGUSTÍN MORALES VEGA
RESIDENTE DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA.


Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Agustín Morales Vega
FECHA: 31/10/05
FIRMA: [Signature]

AGRADECIMIENTOS.

A mi esposa Lilian Macias Armas, hijas Valeria Lilian e Ivana Paulina por ser lo más grande e importante en mi vida, por alimentar mi luz interna y darme la fuerza para luchar día a día, para ser un mejor esposo, padre, amigo y medico.

A mi Madre Blanca Vega Orozco, por su apoyo incondicional desde que me dio la vida.

A mis hermanos Daniel, Esthela y Leticia por su apoyo.

A mis maestros cirujanos que me dieron amistad, confianza, enseñanza y consejos para formarme como cirujano general.

Al Dr. Carlos Torres Vega por compartir su tiempo en la realización de este trabajo.

A mi padre Agustín Morales Venegas donde se encuentre, por el sueño que compartimos juntos y que ahora es una realidad.

A Dios por darme la oportunidad de vivir.

MIL GRACIAS.

INDICE.

Titulo.....	Pag 1
Problema y anteceden.....	Pag 1
Objetivos.....	Pag 6
Hipótesis.....	Pag 6
Justificación.....	Pag 6
Material y métodos.....	Pag 7
Resultados.....	Pag 8
Discusión.....	Pag 14
Conclusiones.....	Pag 17
Referencias bibliográficas.....	Pag 21

TESIS .

TITULO: La cirugía temprana en la necrosis pancreática influye en la morbimortalidad de la Pancreatitis Aguda grave.

PROBLEMA Y ANTECEDENTES.

Ambroise Pare, Cirujano Francés, en 1579 proporcionó una descripción temprana de la pancreatitis aguda y crónica. Durante los dos siglos siguientes se registraron descripciones anecdóticas de la enfermedad pancreática. En 1856 Ancelet preparó una descripción anatomopatológica de la pancreatitis aguda, la gangrena y el absceso pancreático, a partir de los informes de esa época, en 1886 un cirujano en Chicago Nicholas Senn y en 1889 en Boston Reginald Fitz realizaron una descripción anatomopatológica de diversas formas de pancreatitis aguda (1).

El páncreas se mantuvo escondido en el retroperitoneo hasta que Wirsung en el siglo XVII describió el conducto principal de ese órgano, en 1889 Merling y Moskowski demostraron que la escisión de el páncreas provocaba diabetes mellitas; en 1909 McCullum demostró que la ligadura de el conducto pancreático principal destruía el tejido pancreático excepto los islotes de langerhans, en 1889 Billtorh fue el primero en realizar una pancreatectomía total por cáncer. Halsted en 1889 informó de cáncer peri ampular al reseca parte de el duodeno, páncreas y conducto biliar, después de cerrar el duodeno implantó los conductos en la línea de sutura y tuvo malos resultados, por lo que realizó colecistoenteroanastomosis. Desde 1886 ha habido descripciones aisladas de traumatismo pancreático pero la mayoría de la experiencia se deriva de la segunda guerra mundial cuando prácticamente se llevo a cabo sutura y drenaje. La primera pancreatectomía la describió Desjardins en 1907, en 1953 Whipple dio a conocer la operación que se realiza actualmente. El conocimiento de la pancreatitis aguda se inició con Fitz, las decisiones quirúrgicas en cuanto a éste padecimiento tardaron en definirse (2).

En 1888 Sinn recomendó operar a los pacientes con gangrena pancreática, ya que aquello podría brindar beneficios al paciente. En 1948 Paxton informó que la tasa de mortalidad se duplicaba cuando la pancreatitis aguda se trataba quirúrgicamente. Solo en los últimos 2 decenios se ha podido establecer una mejor alternativa quirúrgica además de precisar las indicaciones quirúrgicas para intervenir a un paciente (2)

La historia natural de la pancreatitis aguda varía ampliamente desde síntomas leves y autolimitados, hasta una enfermedad fulminante y rápidamente letal. Aproximadamente 80 a 85 % de los casos de pancreatitis son leves a moderados, y se auto limitan con el tratamiento médico. El resto tiene un comportamiento agresivo, requiere de cuidados intensivos y se asocia a necrosis pancreática, peri pancreática o ambas. El tejido desvitalizado predispone a infección lo que acentúa la intensidad del episodio agudo inflamatorio y agrava al enfermo. La mortalidad de pancreatitis aguda severa es de 5 al 10% y se relaciona con falla orgánica múltiple e infección.(2)

OBJETIVOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE.

- Limitar la intensidad de la inflamación pancreática.
- Interrumpir la patogénesis de las complicaciones.
- Brindar apoyo metabólico y tratamiento de las complicaciones específicas.(4).

Para detener la patogénesis de las complicaciones de la pancreatitis aguda grave, se debe de realizar detección precisa, segura y no cruenta de la necrosis pancreática o peri pancreática con tomografía axial computarizada con reforzamiento vascular, (TAC dinámica, Pancreatografía dinámica) (5); detección de la infección pancreática secundaria mediante punción y aspiración con aguja fina guiada por imagen (5) (6). Utilización razonada y ponderada de técnicas quirúrgicas con el fin de quitar el tejido necrótico, evacuar los abscesos, y mantener un adecuado sistema de drenaje.

Las alternativas quirúrgicas en la necrosis pancreática son:

Tratamiento convencional.

- Resección o necrosectomía con drenaje y reoperaciones a demanda.

Procedimientos abiertos.

- Resección o necrosectomía y reoperación programada.
- Abordaje con abdomen abierto y cierre abdominal temprano.

Procedimiento cerrado.

- Necrosectomía y lavado local cerrado continuo y reoperaciones a demanda (2)

En el lavado a retroperitoneo cerrado continuo, se cierra el espacio gastrocolico y se forma una cavidad. Se pueden usar 24 litros de solución para diálisis al 1.5% hasta que las características sea la de un liquido claro, que el nivel de enzimas tienda a disminuir y no existan bacterias, con este sistema se ha logrado disminuir la mortalidad hasta el 23%. En una serie de 140 Pacientes de los que 37% tuvieron necrosis pancreática infectada, la media de estancia intra hospitalaria fué de 53 días con un promedio de 22 días de lavado, la mortalidad fue de el 12.9% con una tasa de reoperación del 36%. (7)

El Procedimiento de abdomen abierto con empaquetamiento, los resultados con esta técnica han sido lo suficientemente eficaces para considerarlo como una alternativa adecuada para el manejo de necrosis pancreática y peri pancreática. El informe mas extenso en cuanto a años de estudio incluye una serie de 71 enfermos cuya mortalidad fue de el 14% con sepsis residual solo en 3 pacientes (4%) la morbilidad estuvo representada por fistulas pancreáticas, hernias post insicionales que no contribuyeron a mortalidad posterior (8).

MOMENTO PARA DECIDIR CIRUGÍA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA GRAVE..

La necesidad de intervención quirúrgica en pacientes con pancreatitis aguda ha sido controversial por mas de 100 años, variando entre un manejo conservador en un lado y quirúrgico en la otra.

En los últimos 15 años ha habido un gran salto en el conocimiento de la historia natural de la pancreatitis aguda (9-10) y al mismo tiempo un mejor avance en la imagenología sobre el páncreas (11). Esto ha permitido a ser posible la clasificación de la enfermedad y valorar la evolución de la pancreatitis en tiempo real (12). Esto ha facilitado la evaluación de varios y nuevos accesos designados con el objeto de reducir significativamente la mortalidad de esta terrible enfermedad (13).

En los años recientes el manejo de la pancreatitis ha cambiado. Esto ha sido particularmente en respuesta a la gran disponibilidad de tomografía, mejora y acceso de los cuidados intensivos, el conocimiento acerca del papel central de la infección pancreática y el refinamiento en la cirugía y otras técnicas de intervención (9,11-13). En los presentes lineamientos de la asociación internacional de pancreatología la dirección del manejo quirúrgico de la pancreatitis aguda incluye indicadores en el tiempo y las técnicas de cirugía. Estas guías describen los más altos estándares de tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda basada en estudios comunes publicados (14).

1.- La pancreatitis aguda leve no es una indicación para cirugía pancreática.(14).

- 2.- El uso de antibióticos de amplio espectro reduce los porcentajes de infección en pancreatitis necrotizante pero no mejora la supervivencia.(14).
- 3.- En la aspiración con aguja fina puede ser realizado estudio bacteriológico para diferenciar entre necrosis estéril o infectada en pacientes con síndrome séptico.(14).
- 4.- Necrosis pancreática infectada en pacientes con síntomas y signos clínicos de sepsis es una indicación para cirugía que puede ser quirúrgica o drenaje radiológico.(14).
- 5.- Los pacientes con necrosis pancreática estéril (con bacteriológicos negativos en aspiración por punción con aguja fina) pueden ser manejados conservadoramente y solamente llevar a cirugía casos seleccionados.(14),
- 6.- Cirugía temprana dentro de los 14 días después del inicio de la enfermedad no es recomendable a menos que haya indicación específica.(14).
- 7.-La cirugía y otras formas de manejo intervencionista pueden favorecer el acceso para preservar el órgano los cuales incluyen desbridamiento, necrosectomía o combinadas con un concepto de manejo postoperatorio que maximice la evacuación postoperatoria del exudado y detritus de el retroperitoneo.(14).
- 8.-La colecistectomía puede ser realizada para evitar recurrencias de pancreatitis aguda asociada a litiasis vesicular.(14).
- 9.- En pancreatitis aguda moderada asociada a litiasis vesicular la colecistectomía puede ser realizada poco después de que el paciente se haya recuperado, el ideal es durante el mismo internamiento.(14).
- 10.- En pancreatitis severa asociada a litiasis vesicular la colecistectomía puede ser retardada hasta que haya suficiente resolución de la respuesta inflamatoria y recuperación clínica.(14)
- 11.- La esfinterotomía endoscópica es una alternativa para la colecistectomía en aquellos pacientes en quienes no es conveniente realizar cirugía en esta fase para disminuir el riesgo de recurrencia de pancreatitis aguda asociada a litiasis.(14)

PANCREATITIS LEVE.

La mayoría de las pancreatitis aguda es leve y se limitan por sí mismas, cediendo espontáneamente de 3 a 5 días. La mortalidad es menos del 1% y estos pacientes normalmente no requieren de cuidados intensivos y cirugía pancreática.(13,15-16).

PANCREATITIS SEVERA.

Son de el 10 al 20% de estos casos, sin embargo esta enfermedad severa se desarrolla y parte del páncreas y tejidos peri pancreáticos se llegan a necrosar. La pancreatitis severa generalmente progresa en 2 fases. La primera, 2 semanas después de el inicio de los síntomas de la enfermedad es caracterizado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la relación de mediadores pro inflamatorios se supone contribuye a la patogénesis de el SIRS asociada a insuficiencia pulmonar, cardiovascular y renal. Esto es importante para entender que el SIRS en la fase temprana de la pancreatitis severa puede ser encontrado en ausencia de necrosis pancreática significativa y es frecuente encontrarlo en ausencia de infección pancreática.

(17,18). La infección y la necrosis naturalmente se desarrolla en la segunda fase de la pancreatitis (mas comúnmente de la segunda a la tercera semana después de el inicio de los síntomas) y ha sido reportado en la mayoría de las series en mas del 40-70% que los pacientes con pancreatitis necrotizante (19,20) El riesgo de infección aumenta con la extensión de la necrosis intra y extrapancreática.(16,21).

Al igual que el uso de antibióticos terapéuticos profilácticos indicados en ausencia de infección comprobada la necrosis es un factor de riesgo elevado en pancreatitis severa, mientras que la sepsis relacionada con falla orgánica múltiple es la principal complicación de riesgo de vida con una tasa de mortalidad de 20-50%.(21,22). Se estima que la necrosis pancreática infectada se puede desarrollar en una tercera parte de pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro que penetran al páncreas y que tienen un espectro contra microorganismo comúnmente encontrados en pancreatitis necrotizante. Con el uso de antibióticos esto ha cambiado actualmente de la predominancia de bacterias Gram negativos hacia una alta incidencia de infección por bacterias Gram positivos y hongos 2 a 3 semanas después de el inicio del tratamiento con antibióticos.(10).

Varios estudios aleatorizados, han proporcionado evidencia de que los antibióticos, pueden prevenir el desarrollo de complicaciones sépticas (23,24) o disminuir la mortalidad (25) en pacientes con pancreatitis severa. La interpretación de estos estudios no son unidireccionales, de todos los ensayos que muestran una disminución de sepsis no han mostrando diferencia en la sobrevivida acaso por que fueron de bajo impacto (23,24), y de estos solo un ensayo que mostró una disminución en la mortalidad tuvo una desigual distribución en muertes tempranas y sin disminución de sepsis pancreática. Dos meta análisis basados en estos datos (26,27) mostraron un efecto benéfico a partir de antibióticos profilácticos, ambos al respecto de el desarrollo de mortalidad e infección.

MANEJO DE LA NECROSIS INFECTADA.

La necrosis pancreática infectada comprobada así como complicaciones sépticas son resultado directo a partir de la infección pancreática, y son indicaciones para tratamiento quirúrgico.(13,28,29,30). Las tasas de mortalidad para pacientes con necrosis pancreática son altas como del 30% y más de 80% de los decesos fatales es debido a complicaciones sépticas.(19,31,32). El manejo conservador de la necrosis pancreática infectada asociada a falla orgánica múltiple tiene una tasa de mortalidad del 100%.(33). En contraste con el tratamiento quirúrgico de los pacientes con necrosis pancreática infectada son asociados con bajas tasa de mortalidad 10-30% en centros especializados.(13,34,35)

MANEJO DE LA NECROSIS ESTERIL.

Considerando que la necrosis pancreática infectada es una clara indicación para cirugía el manejo de la necrosis estéril es todavía materia de controversia, ya que la mayoría de los pacientes con necrosis pancreática estéril responden a manejo médico conservador no quirúrgico.(13,34)

Sin embargo algunos pacientes no mejoran a pesar de máxima terapia en unidades de cuidados intensivos y el papel de la cirugía permanece en debate en los pacientes quienes desarrollan falla orgánica múltiple asociada con necrosis pancreática estéril.(17,36,37). Una serie de 172 pacientes con necrosis pancreática estéril (38), el 62% de los pacientes fueron manejados quirúrgicamente mientras tanto los demás fueron tratados conservadoramente, la tasa de mortalidad no fue significativamente diferente entre los dos grupos, 13% para los que fueron tratados quirúrgicamente 6.2% para los que no fueron tratados quirúrgicamente.

El grupo quirúrgico sin embargo estuvo caracterizado por escalas de APACHE y Ranson elevados así como determinaciones de PCR elevadas, a su ingreso esto concluye que las

persistentes o progresivas complicaciones orgánicas a pesar de máximo tratamiento en unidades de cuidados intensivos fueron una indicación para cirugía en necrosis pancreática estéril.

La experiencia en los grupos de Ulm es que la extensión de la necrosis pancreática estéril, esta relacionada con falla orgánica múltiple (y de mortalidad). Mientras que la incidencia de falla orgánica múltiple es relativamente alta en necrosis pancreática infectada independientemente de la extensión de la necrosis pancreática (21) Por otra parte el grupo de Boston (Hospital General de Massachussets) tiene una baja mortalidad en necrosis estéril e infectada.(35,39).

Esto sugiere amplias variaciones en los grupos de pacientes operados, los que no son adecuadamente comparados usando el presente sistema de clasificación de severidad de enfermedad.

La pancreatitis aguda fulminante esta caracterizada por progreso rápido de falla orgánica múltiple en los primeros días después del inicio de pancreatitis aguda con un alta probabilidad de defunción a pesar de tratamiento en UCI. Hay pobres resultados con terapias quirúrgica y conservadora.(40,41). En casos selectos sin embargo como la persistencia de complicaciones orgánicas o deterioro severo clínico a pesar de terapia en UCI, la cirugía puede ser indicada en necrosis pancreática estéril.(38).

MOMENTO DE LA CIRUGÍA.

Los pacientes con pancreatitis severa pueden progresar a una condición crítica dentro de pocas horas o días después del inicio de los síntomas. En el curso temprano de la enfermedad, los pacientes con elevado riesgo de defunción son los que presentan falla cardiovascular o pulmonar. En el pasado la intervención quirúrgica temprana fue favorecida especialmente en la presencia de la disfunción orgánica sistémica, pero con tasa de mortalidad hasta de el 65% (40, 42,43), las interrogantes del beneficio de la intervención quirúrgica dentro de los primeros días después de el inicio de los síntomas, eran importantes.

En el presente hay un acuerdo en general, de que la cirugía en pancreatitis aguda severa puede ser diferida mientras que los pacientes continúen respondiendo positivamente a manejo conservador, la razón para retardar la cirugía, permitir la conveniente limitación de la necrosis pancreática y peri pancreática. En la tercera y cuarta semana después del inicio de la enfermedad se ha acordado el momento optimo para permitir las condiciones ideales para necrosectomía, con el efecto de limitar la extensión de la cirugía requerida para facilitar el desbridamiento, para disminuir el sangrado y minimizar las perdidas de tejido vital que predisponen a insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. El único ensayo prospectivo, al azar, que compara el tratamiento quirúrgico temprano (dentro de las primeras 72 hrs.) y tardío (después de 12 días después de el inicio de los síntomas) la resección pancreática y desbridamiento en pacientes con pancreatitis severa la tasa de mortalidad fue de 56% y 27% respectivamente. (43). Aunque no alcanzo diferencia estadístico el ensayo fue terminado debido a que concierne acerca de la muy alta mortalidad en cirugía temprana.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.

El objetivo de la cirugía en pacientes con pancreatitis necrotizante es remover las áreas de tejido necrótico, y necrosis infectada. De hecho el riesgo de fuertes complicaciones pueden ser minimizadas al disminuir el progreso y extensión de la necrosis o infección y la formación de mediadores pro inflamatorio. Diferentes procedimientos de resección tales como la pancreatectomía total y parcial, están asociadas con elevadas tasas de mortalidad así como a incremento del riesgo de insuficiencia endocrina y exocrina post quirúrgica.(44,45).

Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de necrosis pancreática son variadas y el método ideal esta en debate, generalmente los principales acuerdos para el manejo incluyen acceso para preservar el órgano, de los cuales el debridamiento y necrosectomía con mínima hemorragia intraoperatoria maximizan la remoción del exudado y detritus retroperitoneales, Tres técnicas quirúrgicas están disponibles con resultados aparentemente comparables.(i) necrosectomía abierta con lavado continuo cerrado en retroperitoneo.(46,47) (ii) necrosectomía abierta que puede ser o no periódica con reoperaciones planeadas con cierre primario retardado y drenaje o

múltiples drenajes.(30,39,37)(iii) necrosectomía abierta con empaquetamiento y reoperaciones planeadas.(48). Se ha reportado que estos abordajes están asociados con una mortalidad baja postoperatoria de menos de el 15% pero hasta el momento actual no hay un ensayo que compare estas técnicas.

Los nuevos abordajes para el manejo de la necrosis pancreática han sido incluir técnicas percutáneas guiadas por radiología o combinadas con técnicas mínimamente invasivas.(49,50). Si bien varios centros especializados han reportado que los pacientes con pancreatitis pueden ser manejados con drenaje con catéter percutáneo o necrosectomía percutánea muchos pacientes requieren de subsecuentes laparotomías para control de la sepsis.(49,50). De ello se ha propuesto que técnicas mínimamente invasivas sean más aceptadas para un subgrupo de pacientes con necrosis pancreática bien localizada.

OBJETIVOS.

General: Identificar la morbimortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda grave (Pancreatitis necrotizante).

Específicos:

- a) Comparar la mortalidad de la cirugía temprana con la tardía en la pancreatitis aguda grave.
- b) Comparar la morbilidad de la cirugía temprana con la tardía en la pancreatitis aguda grave.

HIPÓTESIS.

Los pacientes con pancreatitis aguda grave que presentan necrosis pancreática y se operan tempranamente; tienen una menor sobrevivencia que los operados tardíamente y se asocia, a un incremento en el número de complicaciones.

JUSTIFICACIÓN.

El papel de la cirugía en los pacientes con necrosis pancreática permanece controversial, mientras tanto el manejo conservador de este grupo de pacientes continúa incrementándose. Pocos estudios han evaluado esta estrategia, cuando se aplica por completo en grupos de pacientes con diagnóstico de pancreatitis necrotizante (3). A excepción de pacientes con necrosis pancreática infectada y o absceso pancreático que son indicaciones absolutas de tratamiento quirúrgico. (2).

Material y métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, transversal y observacional, durante el periodo del 1 de Enero de 2002 al 31 de Diciembre 2002, en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia Michoacán en el servicio de Cirugía General.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que ingresaron por el servicio de urgencias, 61 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, de estos se incluyeron 13 pacientes con pancreatitis aguda grave operados. Se revisaron los datos demográficos, la confirmación por clínica, estudios de laboratorio y de imagen (Tomografía axial computarizada), días de estancia hospitalaria en terapia intensiva, la clasificación de Balthazar, APACHE, Ranson, y la mortalidad.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico de pancreatitis, confirmado por elevación de amilasa sérica, elevación de amilasa en orina de 2 horas y cambios tomográficos en páncreas, utilizando la clasificación de Balthazar.

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de pancreatitis postraumática, ya que su diagnóstico, evolución y tratamiento es diferente de las pancreatitis de otras etiologías.

Pacientes con pancreatitis aguda grave que no se operaron.

Hubo un grupo de pacientes que fueron atendidos fuera de este hospital, al inicio de la enfermedad y fueron referidos en diferentes etapas de su evolución clínica a este hospital

Definiciones: Se identifico como pancreatitis aguda grave, a aquellos pacientes que tuvieron mas de 9 puntos en la escala de APACHE, mas de 3 criterios según la escala de Ranson, ya sea que estuvieran presentes en una o ambas escalas.

Se definió como cirugía temprana en pancreatitis aguda grave, a aquellos pacientes que fueron operados antes de los 14 días después del inicio de los síntomas, y cirugía tardía a aquella que se realizo después de 14 días de iniciados los síntomas.

En cuanto a la utilización de antibióticos profilácticos en la pancreatitis aguda grave, se definió como esquema adecuado a aquellos en quien se utilizo antibiótico por 10 días o más, y esquema inadecuado cuando se utilizo menos de 10 días.

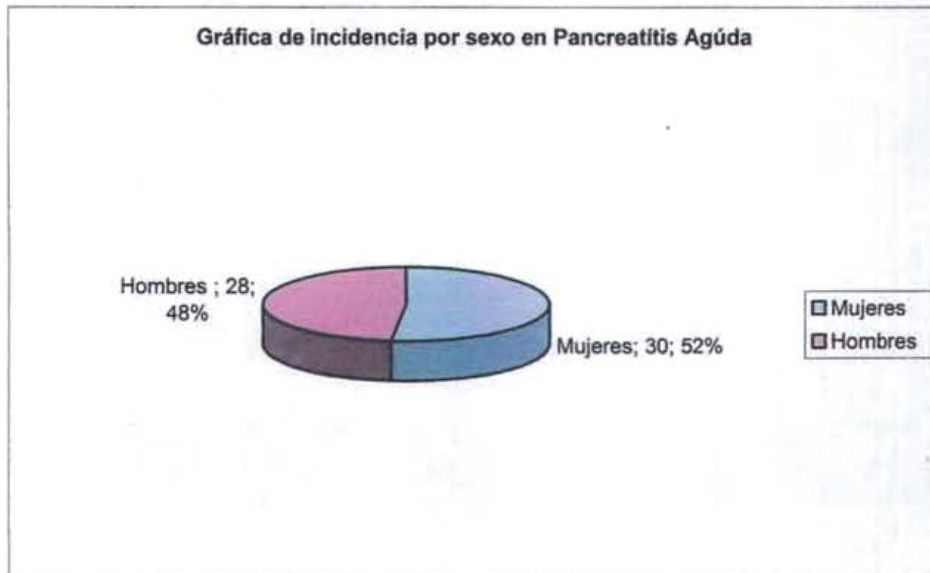
En los pacientes con pancreatitis aguda grave, se comparo además de la edad, las escalas de gravedad, la estancia intrahospitalaria y en terapia intensiva, el numero de cirugías, el uso de antibiótico profiláctico, y la formación de abscesos, en el grupo de pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, tratando de identificar si alguna de estas variables, se relacionaron con la sobrevida.

El análisis estadístico se realizo con el programa PDA, stats. / Versión 2. 7 a, autor Shaun O'Brien. Paquete computarizado para Pocket P. C. Para variables continuas se realizo prueba de T pareada, para variables discontinuas Chi cuadrada (X²), además de estadística descriptiva, aplicando la media, derivación estándar y la moda

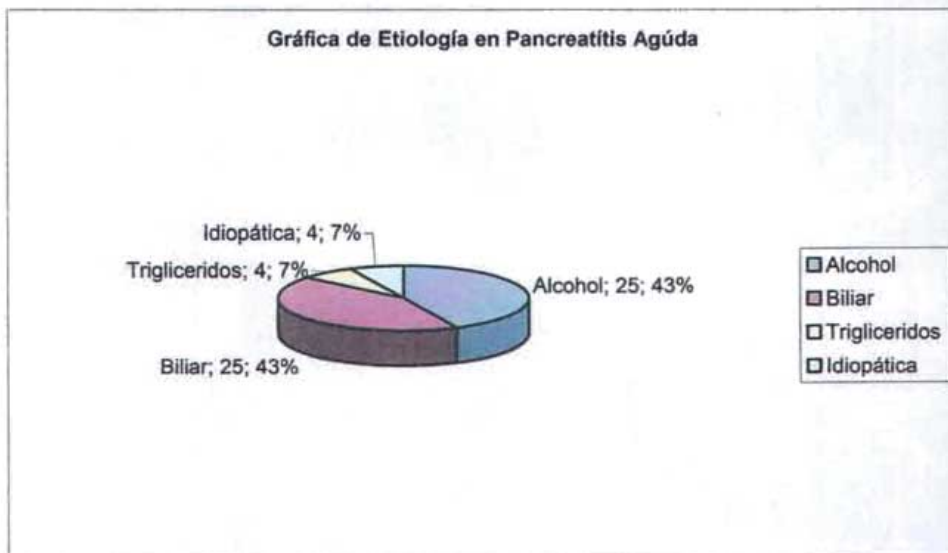
Resultados.

Se identificaron 61 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, de los cuales 3 pacientes fueron excluidos, ya que tuvieron diagnóstico de pancreatitis postraumática.

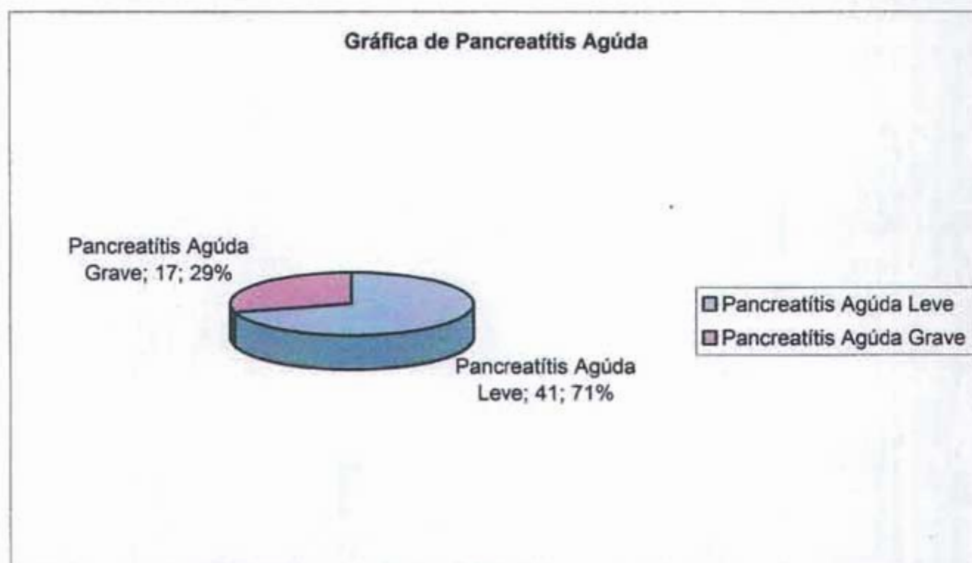
De los 58 pacientes restantes, 30 fueron mujeres (52%) y 28 hombres (48%), con edad promedio de 37.8+ - 16.6, con una moda de 28 años.



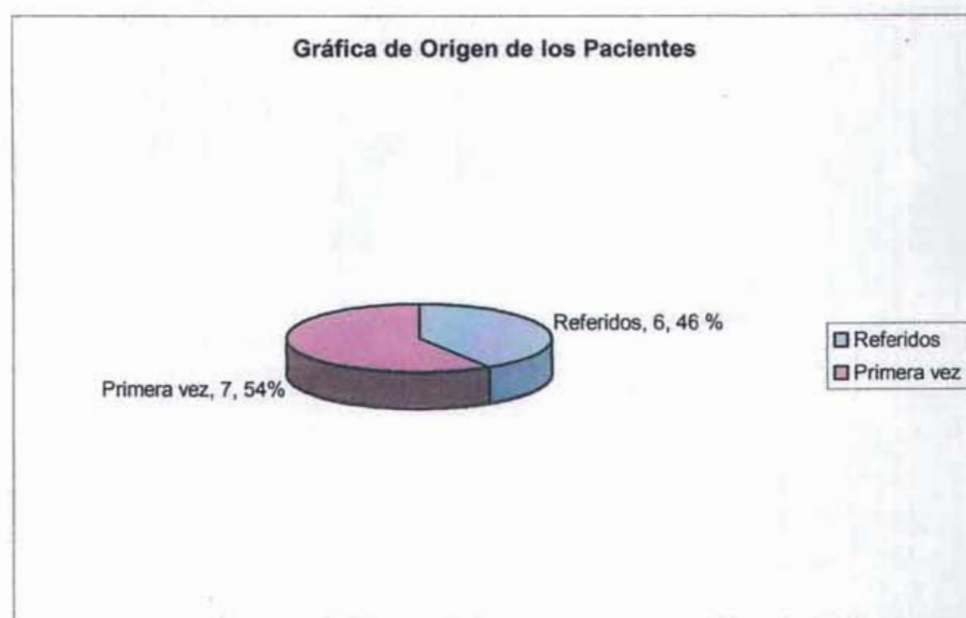
. La etiología fue en 25 (43%) por alcohol, 25 (43%) biliar, 4 (7%) hipertrigliceridemia y 4 (7%) idiopática.



Los pacientes con pancreatitis aguda leve fueron, 41 (71%) y 17 (29 %) fueron pancreatitis aguda grave. De los pacientes con pancreatitis aguda grave, se excluyeron 4 pacientes, en quienes no se realizó cirugía y fueron considerados como pancreatitis fulminante, ya que desarrollaron una respuesta inflamatoria sistémica grave, y fallecieron de 1 a 3 días después del inicio de los síntomas, por falla orgánica múltiple.



De los 13 pacientes con pancreatitis aguda grave operados, 7 (54%) fueron mujeres y 6 (46%) hombres, 6 casos (46%) fueron referidos de otros hospitales, en diferentes etapas de su evolución del cuadro agudo de pancreatitis, y 7 (54%) fueron atendidos desde un inicio en nuestro hospital. Los pacientes con pancreatitis aguda grave, con cirugía temprana fueron 8 (62%) y con cirugía tardía fueron 5 (38%).



En los pacientes con pancreatitis aguda grave, la edad promedio fue de 39.6 ± 19.3 años y la moda de 24 de años., la etiología fue en 5 (38 %) por alcohol, 6 (46%) biliar, 1 idiopática (8%) y 1 por hipertrigliceridemia (8%).



Las características de los pacientes con pancreatitis aguda grave, divididos en cirugía temprana y tardía, se encuentran descritas en la tabla 1.

Tabla 1.

	Cirugía Temprana.	Cirugía Tardía.
Edad	42.7+- 22.0	34.6+-14.8
Hombres	5	1
Mujeres	3	4
Alcohol	3	1
Biliar	4	3
Hipertrigliceridemia	-	1
Idiopática	1	-
Estancia hospitalaria	0 – 124 días (media 42.7)	26 – 44 días (media 32.6)
APACHE	11.1	11.2
Ranson	5	4.6
Vivos	3 (37%)	5 (100%)
No Cirugías	1.8	1

Se realizo tabla de mortalidad en los pacientes operados temprana y tardíamente, se observa un porcentaje de mortalidad en cirugía temprana de 60 % y en la cirugía tardía de 0%.

Tabla 2.

	Numero de pacientes	Numero de defunciones	Mortalidad
Operados Tempranamente	8	5	60%
Operados Tardíamente.	5	0	0%

El tiempo entre la cirugía y la defunción en los 5 pacientes del grupo a quienes se les realizo cirugía temprana tuvo una media de 17 +- 15.6días.

En cuanto a síntomas y signos de los pacientes en los grupos de cirugía; el dolor, la náusea y el vómito, estuvieron presentes en el 100%; la fiebre, la ictericia y la coluria, se presentaron en el 33% en ambos grupos. Los signos de distensión abdominal, irritación peritoneal y la presencia de plastrón en cirugía temprana fueron de 67% y en el grupo de cirugía tardía del 46%. Es importante mencionar que entre los pacientes que se operaron en forma temprana, algunos tenían diagnostico de colecistitis aguda, ulcera péptica perforada y trombosis mesentérica.

Tabla 3.

Signos y síntomas	Cirugía Temprana	Cirugía Tardía	
Numero de pacientes	8 (62 %)	5 (38%)	
Dolor	8 (100%)	5 (100%)	
Nausea	8 (100%)	5 (100%)	
Vomito	8 (100%)	5 (100%)	
Fiebre	3 (33%)	1 (20%)	
Ictericia	3 (33%)	1 (20%)	
Coluria	2 (25%)	1 (20%)	
Distensión abdominal	6 (75%)	2 (40%)	
Plastrón abdominal	3 (37.5%)	3 (60%)	
Irritación peritoneal	7 (87.5%)	2 (40%)	

Los resultados de los pacientes de acuerdo a la clasificación tomográfica de Balthazar se encuentran descritos en la tabla 3.

Tabla 4.

Balthazar	Cirugía Temprana	Cirugía Tardía
A	1	-
B	1	2
C	1	2
D	1	1
E	2	-
No se realizo	2	-

Los antibióticos utilizados en los pacientes fueron monoterapia de imipenem, ertapenem y ofloxacino; y la asociación de ofloxacino-metronidazol, que fueron indicados de acuerdo a la experiencia clínica de cada medico. El esquema adecuado se observó en el 100% de los pacientes con cirugía tardía y en cirugía temprana de 63%.

Tabla 5.

	Cirugía temprana (8)	Cirugía tardía (5)
Esquema de antibióticos adecuados	5	5
Esquema de antibióticos inadecuados	3	0

El total del porcentaje de infección en los pacientes con pancreatitis aguda grave, fue de 58%; y en los operados fue del 77%, los pacientes operados tempranamente con 88% y los tardíamente con 60%.

Los resultados de las variables de los grupos de pacientes, quienes sobrevivieron o fallecieron se describen en la tabla 6 donde se incluyen a los 17 pacientes con pancreatitis aguda grave. No se encontró significancia estadística en el esquema de antibiótico adecuado en este grupo de pacientes; pero si en el esquema inadecuado con un valor de $P < 0.04$, por lo que se puede identificar que el antibiótico adecuado en estos pacientes, no tiene impacto en la sobrevida, pero si el inadecuado, donde se observa mayor mortalidad.

Tabla 6.

	Defunciones	Vivos.	P.-
Edad	22-85 (media 40.3)	24-61 (media 37.8)	N . S
No Cirugías	1.6	1.5	N . S
APACHE	8-16 (media 11.4)	4-21 (media 9.25)	N . S
Ranson	3-7 (media 3.22)	3-6 (media 4.83)	N . S
DEIH	0-45 (media 12.6)	26- 124 (media 50.5)	N . S
DEUTI	0-28 (media 6.78)	5-20 (media 12.3)	N . S
Antibiótico adecuado	3	8	N . S
Antibiótico inadecuado	6	0	P 0.04
Absceso	5	5	N . S

DISCUSION.

Analizando los resultados se pueden identificar varios datos de interés en los pacientes con pancreatitis aguda que fueron tratados de enero a diciembre 2002 en el Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia Michoacán en el servicio de Cirugía General.

En los pacientes con pancreatitis aguda, se excluyeron 3 pacientes, de los 61, por haber sido la etiología el trauma, ya que en este grupo de pacientes el diagnóstico y tratamiento es diferente al del resto de las pancreatitis de otras etiologías. Con un total de 58 pacientes, estos tuvieron una edad media de 35.91 años con una desviación estándar amplia y una moda de 28 años, que nos habla de la heterogeneidad del grupo y de que afecta a pacientes en edad joven. La etiología por alcohol y biliar fueron las más frecuentes (86%), como se menciona en la literatura.

Los pacientes con pancreatitis aguda grave, se identificaron aplicando las clasificaciones de APACHE y RANSON, y fueron aquellos pacientes que tuvieron más de 9 puntos en la escala de APACHE, y 3 o más criterios de gravedad en la escala de Ranson, ya sea que estuvieran presentes en una o en ambas. Los pacientes con pancreatitis aguda se distribuyeron en 41 (71%) para pancreatitis aguda leve y 17 (29%) para pancreatitis aguda grave, resultando ésta un porcentaje mayor del reportado en la literatura (29% VS 10-20%), lo cual muy posiblemente está en relación al alto porcentaje de pacientes que fueron enviados de otros hospitales, por presentar pancreatitis aguda grave (35%).

En el grupo de pacientes con pancreatitis aguda grave se excluyeron a los pacientes no operados 4, ya que no estaban dentro de los objetivos de nuestra revisión. Este grupo de pacientes se identificó como pacientes con pancreatitis fulminante, pues desarrollaron una respuesta inflamatoria sistémica grave, y fallecieron de 1- 3 días después de iniciados los síntomas, por falla orgánica múltiple. Aunque no fueron el objetivo del estudio, es importante mencionarlos ya que hasta el momento no hay datos clínicos, de laboratorio o imagen, para identificar este subgrupo de pacientes, y por lo tanto una vez identificada la gravedad del cuadro clínico, deben de ser manejados en unidades de terapia intensiva, ante el riesgo de desarrollar un cuadro de pancreatitis fulminante, ya que en estos pacientes se ha descrito una mortalidad de el 100% con o sin cirugía, hecho observado también en nuestro hospital. En nuestra revisión este grupo correspondió al 23% de los pacientes con pancreatitis aguda grave.

Para analizar esta población de pacientes se dividieron en dos grupos, el de cirugía temprana y cirugía tardía, definiendo como cirugía temprana, aquellos que se operaban antes de los 14 días después de iniciado su padecimiento, y cirugía tardía aquellos pacientes que se operaban después de 14 días de iniciado su padecimiento.

En los pacientes con pancreatitis aguda grave operados, la distribución por sexo fue muy similar, 54% mujeres y 46% hombres, en cuanto a la edad, el promedio fue de 39.6+- 19.3, y una moda de 24 años que nos habla de la heterogeneidad de el grupo, con mayor afección a pacientes jóvenes, la etiología biliar y por alcohol fue de el 84%, porcentaje similar al del grupo en su totalidad (86% VS 84%), por lo que al parecer la etiología no influyó en la gravedad de la pancreatitis. De acuerdo al tiempo de cirugía los paciente con cirugía temprana fueron 8 (62%) y cirugía tardía 5 (38%). Se

identifico en los pacientes el sitio de atención de primera vez, y 6 (46%) fueron atendidos en otros hospitales y posteriormente fueron referidos en diferentes etapas de su evolución.

Los pacientes con cirugía temprana, tuvieron una edad promedio de 42.7 años, mientras que los pacientes con cirugía tardía tuvieron una edad promedio de 34.6 años, lo que puede influir en el peor pronóstico de los pacientes que fueron operados tempranamente, ya que a medida que se incrementa la edad, la reserva fisiológica disminuye. En la distribución por sexo hubo mas hombres en el grupo de cirugía temprana y mas mujeres en cirugía tardía, lo que también puede influir en la diferente evolución observada. La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con cirugía temprana. Las escalas de gravedad fueron similares en ambos grupos, y a pesar de ello, la mortalidad fué mayor en el grupo de pacientes operados tempranamente (60% VS 0%) por lo que al parecer el hecho de operar tempranamente a los pacientes con pancreatitis aguda grave, influye negativamente en la sobrevida, datos que apoyan los resultados reportados por Mier J, y colaboradores (43) y que también están de acuerdo con los lineamientos del congreso del 2002 realizado en Alemania de la Asociación Internacional de Pancreatología.. Todo como se ha descrito debido a la mayor respuesta inflamatoria sistémica que presentan los pacientes en la etapa temprana de la enfermedad, cuando hay una mayor respuesta inflamatoria sistémica y con una morbimortalidad mayor.,

Los síntomas de dolor, náusea y vómito estuvieron presentes en el 100%, sin embargo otros datos como la distensión abdominal, el plastrón y los datos de irritación peritoneal fueron mas frecuentes en el grupo de pacientes sometidos a cirugía temprana con 67% y 46% en cirugía tardía, hecho que puede explicar el porque fueron sometidos estos pacientes a cirugía temprana; sin embargo es conveniente mencionar que en la actualidad dentro de los lineamientos para llevar a cirugía a un paciente con pancreatitis aguda grave, no se mencionan estos datos como una indicación para cirugía.

Creemos que se debe de realizar un adecuado diagnostico diferencial en los pacientes con sospecha de pancreatitis, ya que varios pacientes fueron operados tempranamente con otros diagnósticos (colecistitis aguda, ulcera péptica perforada y trombosis mesentérica) y se identifico durante la cirugía a la pancreatitis aguda como la causa del cuadro de abdomen agudo, y como ya se ha descrito la cirugía temprana se asocia con una mayor morbimortalidad.

Por lo que a pesar de la tendencia a la realización de cirugía tardía, en los pacientes con pancreatitis aguda grave que requieren de cirugía, habrá un grupo de pacientes que se operaran tempranamente con diagnostico de urgencia diferente al de pancreatitis, con el consecuente aumento de la morbimortalidad que esto conlleva.

El papel de la tomografía como se ha descrito, es parte de los recursos paraclínicos que se han utilizado para evaluar la inflamación aguda de el páncreas en tiempo real, con una evaluación de la morfología del páncreas, la relación con órganos vecinos y los cambios patológicos que se pueden identificar, como la necrosis pancreática, las colecciones pancreáticas y peri pancreáticas líquidas o de pus, así como la presencia de gas que sugiere infección, datos que en conjunto con la evolución clínica sirve de apoyo para la toma de decisiones, ya sea médico o quirúrgico, según sea el caso, y también se ha utilizado como apoyo terapéutico, al realizar biopsia por punción y drenaje de abscesos, esto último no se ha implementado en nuestro hospital, y es una limitación que se tiene en el manejo de los pacientes con pancreatitis, que es de gran importancia y

que se debe de buscar la forma de implementarse, ya que ayudaría en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. En nuestro hospital continuo siendo de apoyo diagnóstico, con las limitantes en cuanto a la experiencia en el análisis de este estudio, con la ausencia de biopsia pancreática por aspiración que ayudaría a un mejor tratamiento en nuestros pacientes.

Respecto al uso de antibióticos profilácticos en los pacientes con pancreatitis aguda grave, el porcentaje de infección fue mayor en cirugía temprana que en la tardía, a pesar del uso de antibiótico profiláctico, y con una tasa de infección de los 17 pacientes con pancreatitis aguda grave de 58% que se encuentra dentro de lo descrito.

A pesar de haber notables diferencias en algunas variables como mortalidad, el uso de antibiótico profiláctico y estancia hospitalaria, no se realizó análisis estadístico inferencial por lo heterogéneo de los grupos, y así evitar que los resultados sean tendenciosos, ya que por el número de pacientes incluidos y las diferencias existentes en ambos grupos respecto a edad, sexo y etiología no se puede determinar si la cirugía temprana, se relaciona como parece ser con una elevada mortalidad y morbilidad en nuestro grupo de pacientes. Por lo que sugerimos que se realice un estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado para definir el mejor momento de la cirugía en éstos pacientes.

Se decidió realizar 2 nuevos grupos en los pacientes con pancreatitis aguda grave, sobrevivientes y no sobrevivientes donde se incluyeron los 17 pacientes, para hacer una evaluación más general de esta enfermedad aunque no se contemplara dentro de los objetivos de este estudio, a los cuáles se les realizó análisis estadístico en cuanto a la edad, el promedio de cirugías, la clasificación tomográfica de Balthazar, las escalas de Ranson y APACHE, la estancia hospitalaria y en las unidades de terapia intensiva, el desarrollo de infección (absceso), sin encontrar diferencias respecto a estas variables. También se realizó el análisis en cuanto al esquema de antibióticos y en el grupo en quienes recibieron un tratamiento. Antibiótico adecuado, no se observó diferencia respecto a la sobrevida. pero sí en el caso de elección inadecuada con una $P < 0.04$, que se relaciona con una mayor mortalidad, dato que apoya el uso de antibiótico profiláctico en los pacientes con pancreatitis aguda grave.

En nuestro Hospital General Dr. Miguel Silva, existe una tendencia a la realización de cirugía temprana, en los pacientes con pancreatitis aguda grave, decisión que se toma de acuerdo a la experiencia clínica particular de cada cirujano, así como el tipo de procedimiento quirúrgico a realizar; hecho que contrasta con lo reportado en la literatura, por lo que a pesar de las limitaciones del presente estudio, como ya se mencionó parece haber una mejor sobrevida en los pacientes sometidos a cirugía tardía (0% VS 60%).

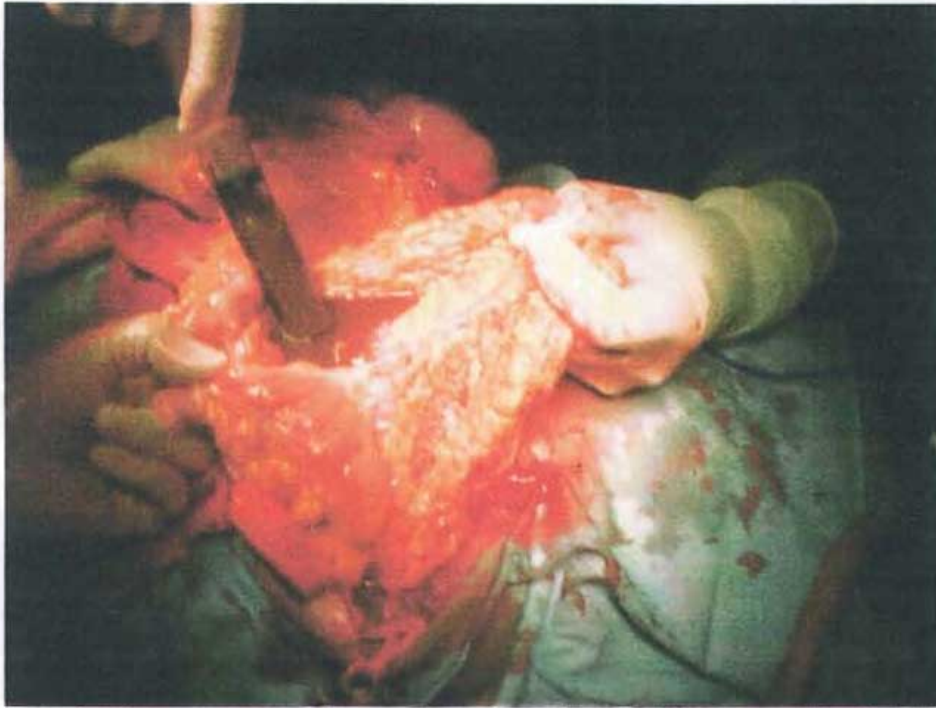
CONCLUSIONES

En general se puede concluir, que el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda grave, sigue siendo un reto para la vida del paciente, y para los médicos cirujanos que manejan este tipo de padecimiento por la gravedad, y alta mortalidad. El buen juicio clínico para determinar el tipo de tratamiento, medicó o quirúrgico, tiempo e indicación de la cirugía, uso adecuado de antibióticos, apoyo por la UTI, etc., nos permitirá realizar un tratamiento mejor para estos pacientes, de acuerdo a la evolución clínica, las diferentes etapas que se presentan, y los lineamientos que se establecieron en el año 2002, en el congreso de la asociación internacional de pancreatología, marcan 11 puntos que se deben de tomar en cuenta, para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con tan severa enfermedad.

Se debe de investigar cuales son los factores asociados en nuestro hospital, para desarrollar infección en porcentajes tan elevados (77%) a pesar de el uso de antibiótico profiláctico, Uno de los factores que se han descrito y que probablemente tenga impacto en nuestra población, son los estados de hiperglucemia que presentan los pacientes, por el manejo con nutrición parenteral total y otro la cirugía temprana.

Hay tres datos que son relevantes en este estudio el primero que hay un mayor porcentaje en la mortalidad relacionada a cirugía temprana (0% VS 60%), otro que es el uso de antibiótico profiláctico con esquema adecuado, en este grupo de pacientes no se relaciona con una mejor sobrevida, pero sí el uso de antibiótico no adecuado, se relaciona con una mayor mortalidad, con significancia estadística, y finalmente la mortalidad es de 15.52% que se encuentra dentro de las cifras descritas en otras series.

En general se llevan a cabo las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de los pacientes, con las limitantes que hay en cuánto a recursos económicos y técnicos de nuestro hospital. Que en un futuro los recursos estén disponibles para la población general, para el mejor tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda grave, ya que la experiencia clínica y el conocimiento, se encuentran en el grupo de cirujanos del Hospital General Dr. Miguel Silva.



Drenaje de absceso pancreatico paciente femenino de 73 años, noviembre 2003, Hospital General Dr. Miguel Silva.

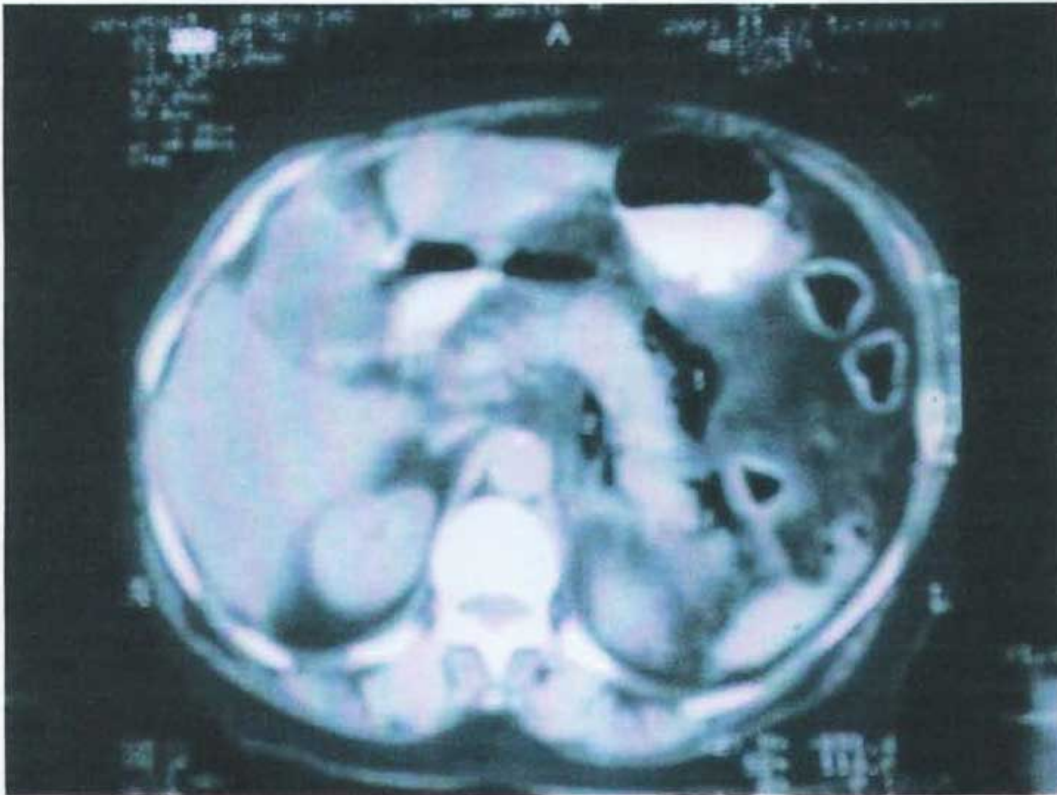


Pancreatectomia distal paciente femenino de 73 años, con diagnostico de absceso pancreático, noviembre 2003, Hospital General Dr. Miguel Silva.



Paciente femenino de 73 años de edad, post operada de pancreatemia distal, drenaje de absceso pancreático, yeyunostomia, colocación de drenaje e irrigación continua, noviembre 2003. Hospital General Dr. Miguel Silva.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Tomografía axial computarizada de paciente femenina de 73 años de edad, con diagnóstico de absceso pancreático, noviembre 2003, Hospital General Dr. Miguel Silva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Operaciones abdominales, Maingot, 10ª edición mayo 2002, Capítulo 70, Pancreatitis aguda, Jhon H. C. Ranson, pag 1783- 1798.
- 2.- Páncreas Campuzano, Capítulo 17, Tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda, Juan Mier y Díaz, Enrique Luke de León, pag 169 – 176.
- 3.- Stanley W. ashey, MD, Alexander Perez, MD, Elizabeth A, Pierce, BS, et al, Necrotizing Pancreatitis: Contemporary Analysis of 99 Consecutive Cases. Ann of Sur, 2001, 234:
- 4.-Ranson HJ. Acute Pancreatitis: Pathogenesis outcome and treatment. Clin j gastroenterol 1984;13: , 843-861.
- 5.- Bradley EL, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatitis necrosis by dynamic pancreatography . Ann Surg 1989; 210: 495-504.
- 6.- Gerzof SG, Banks PA, Robins AH, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computerized tomography-guided aspiration. Gastroenterol. 1987;93:1315-1320.
- 7.- Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalinen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. Br J Sur 1988;75:207-212.
- 8.- Bradley EL III. A fifteen-year experience with open drainage for infected pancreatic necrosis. Surg Gynecol Obstet 1993;177:215-221.
- 9.- Isenmann R, Berger HG: Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999;13:291-301.
- 10.- Gloor B, Muller CA, Worni, et al: pancreatic infection in severe pancreatitis: The role of Fungus and multiresistant organisms. Arch Surg 2001; 136:592-596.
- 11.- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174:331-336.
- 12.- Bradley EL: A Clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International symposium on Acute pancreatitis, Atlanta, Ga., septiembre 11-13, 1992. Arch Surg 1993:586-590.
- 13.- Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Fries H, Seiler CA, Uhl W: Acute necrotizing pancreatitis: Treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg 2000;132:619-626.
- 14.- Waldemar Uhl, Andrew Warshaw, Clement Imrie, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis, Pancreatology 2002;2:565-573.
- 15.- Runzi M, Luyer P, Buchler MW, et al: The Therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical specialties. Z Gastroenterol 2000;38: 571-581.
- 16.- Winslet M, May C, London NJ. Neoptomos JP: Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis GUT 1992;33: 982-986.
- 17.- Tenner S, Sica G, Hughes M. et al: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997;113:899-903.
- 18.- Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick G: No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis . Pancreas 2000; 20:319-322.
- 19.- Berger HG, Bittner R, Block S, Buchler M: Bacterial contamination of pancreatic . A Prospective clinical study. Gastroenterology 1986; 91:433-438.
- 20.- Bassi C, Falconi M, Girelli F. et al : Microbiological findings in severe pancreatitis. Surg Res Commun 1989 ;5 :1-4.
- 21.- 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; 86:1020-1024.
- 22.- Ho HS, Frey CF: The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch Surg 1997;132:487-492.
- 23.- Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis With imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993;176:480-483.

- 24.- Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paaanen H: early antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – A single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:113-120.
- 25.- Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-667.
- 26.- Golub R, Siddiqi F, Pohl D: Role of antibiotics in acute pancreatitis : A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:496-503.
- 27.- Sharma VK, Howden, CW: Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
- 28.- British Society of gastroenterology: United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42(spl 2):S1-S13.
- 29.- Bradley EL: A fifteen year experience with open drainage for infected pancreatitis necrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:215-222.
- 30.- Sarr MG, Nagorney DM, Nucha PJ, Farnell MB, Jonson CD: Acute necrotizing pancreatitis: Management by planned, staged pancreatic necrosectomy/debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br J Surg* 1991;83:576-581.
- 31.- Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW: Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg*;1997;88:975-978.
- 32.- Bittner R, Block S, Buchler M, Berger HG: Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987;32:1082-1087.
- 33.- Widdison AL, Karanjia ND: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:148-154.
- 34.- Bradley EL, Allen K: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1991;161:19-24.
- 35.- Fernandez del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL: Debridement and closed packing for the of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-684.
- 36.- Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA: Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992;103:1636-1640.
- 37.- Tsiotos GC, Luque-de LE, Soreide JA, et al: Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a Soller technique. *Am J Surg* 1998;175:91-98.
- 38.- 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;181:279-288.
- 39.- Rattner DW, Legermate DA, Lee MJ, Mueller PR, Warshaw AL: Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992; 163: 105-109.
- 40.- Kivilaakso E, Fraki O, Nikki P, Lempinen M: Resection of the pancreas for acute fulminant pancreatitis. *Surg gynecol Obstet* 1981;152:493-498.
- 41.- Hartwig W, Maksan SM, Foitzing T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E: Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2002;6: 481-487.
- 42.- Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R, et al: Acute necrotizing pancreatitis: A Multicenter study. *Hepatogastroenterology* 1994;41:185-189.
- 43.- Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-75.
- 44.- Alexander JH, Guerrieri MT: Role of total pancreatectomy in the treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1981;5:369-377.
- 45.- Nordback IH, Auvinen OA: Long-term results after pancreas resection for acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1985;72:687-689.
- 46.- Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R: Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 1998;75: 207-212.
- 47.- Laevin M, Chalmers AG, Robinson PJ, McMahon MJ: Debridement and closed cavity irrigation for the treatment of pancreatic necrosis. *Br J Surg*. 1989;76:465-471.
- 48.- Bradley EL: Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987;206:542-550.

- 49.- Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ: Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 1996;11:755-764.
- 50.- Carter CR, McKay CJ, Imrie CW, Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000;232:175-180.