
ACTUALIZACION

Pancreatitis aguda grave en niños: estrategia de diagnóstico y tratamiento basada en la evidencia

Acute severe pancreatitis in children: evidence based strategies for diagnosis and treatment

Drs.: Pablo Mattos Navarro*, María René Álvarez, Rosaura Caron Estrada***, Simón Patricio Gutiérrez******

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad de variada presentación clínica, desde cuadros leves y autolimitados, hasta cuadros complicados que pueden evolucionar hasta el fallo multiorgánico y la muerte.

Morfológicamente, la PA se caracteriza habitualmente por edema de la glándula, congestión vascular e infiltración de leucocitos neutrófilos. La presencia de necrosis del parénquima pancreático se asocia frecuentemente al desarrollo de importantes complicaciones de la enfermedad y por lo tanto, un curso clínico grave¹.

Existe una gran variedad de causas, entre ella sigue teniendo alta incidencia la PA de origen biliar con gran diversidad en cuanto severidad y complicaciones de la enfermedad. Pese a los avances en cirugía, cuidados intensivos, técnicas de diagnóstico por imágenes y procedimientos radiológicos intervencionistas, la PA continúa presentando (en su forma grave necrotizante) una tasa de mortalidad alta, entre 30 a 40%². Aunque sólo el 20% de los casos cumple con los criterios de gravedad, el 95% de pacientes fallecidos por pancreati-

tis proviene de este subgrupo. La mortalidad por pancreatitis aguda tiene 2 picos: *mortalidad precoz* (dentro de los primeros 6 días desde el ingreso): obedece a la respuesta inflamatoria sistémica (shock y falla orgánica múltiple), consecuencia de la circulación de enzimas pancreáticas y mediadores activados de inflamación y, mortalidad tardía (después de los 6 días): es consecuencia de las complicaciones locales (infección de la necrosis o colecciones pancreáticas) y a distancia (neumonía, sepsis).

La mortalidad en pacientes sin necrosis es prácticamente 0%, en pacientes con necrosis estéril es 0 a 11%, mientras que en necrosis infectada alcanza el 40%².

La PA representa un desafío importante para las distintas especialidades médicas involucradas en su manejo. En los últimos años, el manejo de la PA ha cambiado en la medida en que existe mayor información de las ventajas de ciertas terapéuticas, aunque aún persisten varios paradigmas difíciles de erradicar, entre ellos, la preferencia por la nutrición parenteral total³.

* Médico Pediatra – Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, HMI

** Médico Residente III Pediatría, HMI

*** Bioquímica Especialista en Microbiología clínica y Biología Molecular

**** Médico Intensivista – Unidad de Terapia Intensiva de Adultos, HMI

Conflicto de interés: Para realizar el presente estudio no existió apoyo económico.

Correspondencia: Dr. Pablo Mattos, correo electrónico: pmattos85@hotmail.com

Justificación

La PA constituye una entidad poco frecuente en pediatría, nuestra experiencia clínica muestra que en los últimos años existe un incremento de su incidencia como causa de ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), en especial en pacientes adolescentes.

Los casos severos que requieren ingreso a UTIP, suelen tener un curso rápidamente progresivo que puede llegar a tener una mortalidad hasta del 40%². Por tal motivo es de vital importancia realizar un diagnóstico precoz, diferenciando en primera instancia, si se trata de un caso leve o grave de PA, para realizar un manejo oportuno y adecuado, evitando complicaciones posteriores que pongan en mayor riesgo la vida del paciente. En este sentido, la presente revisión bibliográfica tiene como finalidad actualizar los conocimientos sobre diagnóstico, pronóstico, manejo nutricional y nuevos tratamientos de PA grave en pediatría, en base a la mejor evidencia disponible.

Metodología

Términos de búsqueda

Pancreatitis aguda severa (*severe acute pancreatitis* – MeSH), diagnóstico, tratamiento, medicina basada en evidencia (*evidence based medicine* – MeSH)

Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios escritos en los idiomas: español, inglés, portugués y alemán; de pacientes con una edad comprendida entre los 0 y 18 años de edad. Se eligieron estudios de series de caso, casos y controles, test diagnóstico, estudios clínicos prospectivos, ensayos clínicos controlados y meta análisis.

Se incluyeron un total de 29 trabajos publicados en revistas indexadas en Pub/Med – Medline, Base de datos Cochrane y LILACS, entre el 01 de enero de 2005 hasta el 31 de Julio de 2011.

Sistema de graduación de evidencia

Los sistemas utilizados para clasificar los niveles de evidencia se muestran en el Cuadro # 1 y los grados de recomendación en el Cuadro # 2.⁴

Cuadro #1. Niveles de la evidencia

Nivel de evidencia	Descripción
I	Grandes estudios randomizados, con resultados definidos; bajo riesgo de errores falsos positivos (alfa) y/o falsos negativos (beta)
II	Pequeños estudios randomizados, con resultados inciertos; riesgo moderado a alto de errores falsos positivos (alfa) y/o falsos negativos (beta)
III	No randomizados, controles contemporáneos
IV	No randomizados, controles históricos y opinión de expertos
V	Series de casos, estudios no controlados y opinión de expertos

Cuadro #2. Graduación de recomendación

Graduación de recomendación	Descripción
A	Apoyado por lo menos por 2 investigaciones de nivel I
B	Apoyado por una investigación de nivel I
C	Apoyado por investigaciones de nivel II
D	Apoyado por lo menos por una investigación de nivel III
E	Apoyado por evidencias de nivel IV o V

Resultados

• Estudios de laboratorio y gabinete

Estudios del laboratorio:

Amilasemia: es el test más utilizado, tiene una sensibilidad del 55 al 80%. Se eleva a partir de las 6 horas de inicio del cuadro y tiene su pico a las 48 horas, pudiendo normalizarse en 3 a 5 días. Un valor 3 veces mayor al límite superior normal se considera diagnóstico en la mayoría de las publicaciones. Un valor de amilasa >1000 U/L y/o valores de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) >150 UI/L son sugestivos de etiología biliar, con VPP del 95%. Sin embargo la magnitud de los valores no tiene ninguna correlación con la gravedad, así como su normalización puede no significar resolución del cuadro^{2,5-6}.

Lipasemia: también puede ser usada para el diagnóstico de PA. Posee una sensibilidad cercana al 92% y especificidad alrededor de 96%. Esta empieza a aumentar en las primeras horas del inicio del cuadro y tiene su pico alrededor de las 24 horas, permanece elevada por mayor tiempo que la amilasa, normalizándose en 8 a 14 días. Si la lipasa está elevada más de 2 veces sobre el límite normal alto, la probabilidad que el paciente tenga PA es alta. Se recomienda solicitar lipasa, en los lugares en que está disponible²⁻⁴ (*Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: A*).

No se recomienda realizar exámenes como clearance de amilasa o isoenzimas de amilasa para el diagnóstico de pancreatitis aguda² (*Nivel de Evidencia: I*).

Estudios por imágenes

La ultrasonografía y la radiografía de abdomen se deben realizar en primera instancia, ya que ambos proporcionan datos indirectos de PA, que deben confirmarse con tomografía⁷⁻⁸.

La tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de abdomen: posee una sensibilidad del 87 al 90% y especificidad de 90 a 92%, por lo que es con-

siderada Gold estándar para el diagnóstico de PA⁶⁻⁹ (*Grado de recomendación: C*). Además es un estudio por imagen que permite detectar precozmente la gravedad. Se la debe realizar a todos los pacientes con criterios de gravedad después del tercer día del comienzo de los síntomas, porque puede dar falsos negativos en las primeras 48 horas. Por otra parte, la administración de contraste endovenoso en este periodo puede alterar la microcirculación pancreática convirtiendo una pancreatitis edematosa en necrohemorrágica^{6-8,10}.

• Criterios de severidad

Se describen a continuación los criterios clínicos, de laboratorio y de imágenes que permiten establecer la presencia de gravedad del cuadro de PA, a saber:

Criterios clínicos:

Existen algunos datos clínicos que presentan alta especificidad pero baja sensibilidad para establecer la presencia de una PA grave. Estos parámetros ajustados para la edad son: presión arterial baja, frecuencia respiratoria alta, dolor intenso (Escala visual análoga 8 – 10 puntos), fiebre, gran leucocitosis y oliguria. La presencia inicial de falla multiorgánica identifica inicialmente la gravedad, aunque solo se presenta inicialmente en un 50% de las PA graves que evolucionaran posteriormente con complicaciones^{8,11} (*Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B*).

Sistemas generales de gravedad: el puntaje *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) continúa siendo útil para establecer la severidad de la PA en la población adulta, pudiendo aplicarse en adolescentes. Un puntaje >8, tiene un valor predictivo positivo (VPP) fuerte para establecer una forma grave de PA, pero no puede predecir el desarrollo de complicaciones locales. Es útil como predictor de la evolución o del desarrollo de sepsis cuando se utiliza diariamente. No hay estudios de validación de este parámetro en niños menores^{1,7-12} (*Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: A*).

Sistemas tradicionales de gravedad: son los puntajes de Glasgow-Imrie y Ranson; sirven para detectar formas leves (<3 puntos), pero no son útiles para predecir gravedad. Se requieren 48 horas para completar los criterios, por lo que no son útiles para una valoración inicial. El punto de corte de gravedad de los criterios de Ranson, Glasgow- Imrie es > 3 puntos⁸ (*Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B*).

Criterios de laboratorio:

Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa: se considera la prueba de oro, en la valoración del pronóstico de gravedad en la PA, tiene la desventaja de requerir 48 horas desde el inicio de los síntomas para alcanzar el valor pico. La PCR ofrece un 80% sensibilidad, 75% de especificidad, 67% de VPP y 86% de valor predictivo negativo (VPN) con un punto de corte > 150 mg/dL^{2,7-10} (*Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B*).

Marcadores de infección de necrosis pancreática: la pro-calcitonina, la interleuquina 8 y el factor de necrosis tumoral alfa, se han identificado como marcadores de infección de la necrosis del tejido pancreático, constituyendo una buena opción para el diagnóstico de esta complicación dado que son métodos no invasivos. Las principales desventajas de estos estudios es que aun esta en controversia el punto de corte a utilizar y que no se encuentran disponibles en los exámenes rutinarios de los laboratorios hospitalarios^{7,8}.

Juicios por imágenes

De acuerdo a la extensión de la necrosis se establecen tres niveles de gravedad tomográfica: <30%,

entre 30 – 50% y > 50%, esta última con una mortalidad cercana al 100%⁸⁻¹². Con la aplicación de TAC simple mas TAC con contraste intravenoso, se obtiene el índice de severidad de la pancreatitis aguda (CTSI) que resulta de la suma de ambos estudios dando una puntuación total de 0 – 10 puntos (cuadro # 3). Una puntuación entre 4 – 6 puntos predice una mortalidad de 17 – 42%, mientras que un puntaje entre 7 – 10 predice una mortalidad cercana al 97%⁸. Un puntaje de CTSI > 7 es predictor independiente de mortalidad^{2,8} (*Nivel de Evidencia: III – Grado de recomendación: D*). Los principales criterios antes descritos, se encuentran destacados en el cuadro # 4.

Cuadro #3. CTSI – Índice tomográfico de severidad de la pancreatitis aguda

Hallazgos tomográficos	Puntos
Páncreas Normal	0
Aumento difuso o focal del páncreas	1
Inflamación peripancreática	2
Colección líquida única	3
Dos o más colecciones	4
Extensión de la necrosis	Puntos
Ausencia de necrosis	0
<30%	2
30 – 50%	4
>50%	6

Cuadro #4. Criterios de pancreatitis aguda grave (por lo menos uno de los siguientes criterios)

Disfunción orgánica caracterizada por:
- Hipotensión (PAS <percentil 5 para la edad después de la resucitación)
- Insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg)
- Insuficiencia renal (Creatinina > 2 mg/dL, después de reposición de volumen)
- Hemorragia digestiva
- Disturbo de coagulación (Plaquetas ≤ 100000 mm ³ ó fibrinógeno < 100 mg/dL)
- Disturbios metabólicos graves (Calcio total $\leq 7,5$ mg/dL ó Lactato > 45 mg/dL)
Complicaciones locales (necrosis, pseudoquiste, absceso y colecciones peripancreáticas)
Puntaje de la escala de Ranson ≥ 3
Puntaje de la escala APACHE II >8
Puntaje de la escala SOFA >3
Puntaje de la escala CTSI ≥ 7 e:
PCR ≥ 150 mg/L

Donde: PAS = presión arterial sistólica; PaO_2 = presión parcial arterial de oxígeno; APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA = *Sequential organ failure assessment*; CTSI = *Computer tomographic severity index*; PCR = proteína C reactiva

• Estrategias soporte

Los pacientes con PA grave deben ser ingresados a la UTIP por la alta incidencia de disfunción de órganos y complicaciones tanto locales como sistémicas (**Grado de recomendación: C**) y generalmente tienen estadía prolongada. Los estudios demuestran que las intervenciones terapéuticas precoces tienen mejores resultados finales^{5,13-15}.

Hidratación del paciente

Durante la atención de un paciente con PA grave es prioritaria la restitución temprana de líquidos por vía intravenosa con la finalidad de corregir el déficit de volumen, para mantener el equilibrio y evitar el desarrollo de hipovolemia, choque y falla renal aguda. Actualmente se recomienda la administración de líquidos parenterales a razón de 3000 mL/m²/día, cantidad suficiente que nos pueda dar una diuresis horaria mínima de 1 mL/kg/hora durante las primeras 48 horas. Por costo efectividad se prefie-

ren soluciones cristaloides isotónicas como el Ringer lactato (que tiene menor riesgo de desarrollar acidosis hiperclorémica). Los pacientes deben ser adecuadamente monitorizados en relación al grado de afectación hemodinámica, pero mínimamente deben contar con una vía venosa central para monitorización de la presión venosa central (PVC) y de la saturación de oxígeno en sangre venosa central (SvcO_2). Debido a la alteración de la permeabilidad capilar estos pacientes pueden presentar anasarca, ascitis, congestión pulmonar y derrame pleural^{5,16}. (**Grado de recomendación: E**)

Manejo del dolor

La analgesia es fundamental en el tratamiento de la PA grave. No existen estudios que demuestren la mayor efectividad de unos fármacos respecto a otros; sin embargo la meperidina en una dosis de 1 mg/kg/dosis es el analgésico más usado en forma intermitente. Este tipo de opioide es el que tiene menor impacto sobre el tono del esfínter de Oddi y la presión en las vías biliares – pancreáticas en relación a otros opioides. Puede utilizarse morfina o fentanyl en infusión continua, con alto riesgo de depresión respiratoria, por lo que requiere estricta monitorización. Otra alternativa es la analgesia epidural con opioides. No se recomienda el uso de antiinflama-

torios no esteroideos tanto por vía enteral como parenteral^{2,12,10,15}. (**Grado de recomendación:** D)

Manejo nutricional

Los pacientes con PA grave tienen un gasto energético y catabolismo de proteínas muy elevado^{2,9} y deben recibir soporte nutricional en forma precoz (en las primeras 72 horas), una vez se haya logrado revertir el choque. En los casos de desnutrición previa y en pancreatitis necrotizante el beneficio de una nutrición precoz es mayor, dado que existe cierta tendencia a disminuir la mortalidad^{3,14-18} (**Nivel de Evidencia:** I – **Grado de recomendación:** A).

Vía de administración: se recomienda el empleo de nutrición enteral transpilórica debido a un menor grado de translocación bacteriana, menor incidencia de infecciones, menor estancia hospitalaria, menor mortalidad y un costo cinco veces menor en comparación con la nutrición parenteral^{1-3,8,17-20}. (**Nivel de Evidencia:** I – **Grado de recomendación:** A). La nutrición con sonda gástrica no está contraindicada si el paciente la tolera bien^{3,20}. (**Nivel de Evidencia:** II – **Grado de recomendación:** C). La nutrición parenteral está indicada en caso de haber limitaciones para el uso de la vía entérica, como en las siguientes situaciones: obstrucción intestinal, intolerancia a la nutrición entérica, fístula entérica, o cuando el aporte por vía entérica no sea suficiente (nutrición mixta)^{2,3,20}.

Aporte calórico: se recomiendan un aporte de calorías de 15 – 20kcal/kg/día. Aportes calóricos > 25kcal/kg/día (hipercalóricos) podrían aumentar la mortalidad y no se recomienda^{3,12,20} (**Nivel de Evidencia:** III – **Grado de recomendación:** D).

Distribución calórica^{3,12,20}. Proteínas: se recomienda un aporte diario por lo menos de 1,3 – 1,5g/kg. Cuando se administra nutrición entérica se debe considerar la administración de glutamina parenteral suplementaria <0,3 g/kg en dipéptido Alanina – Glutamina (**Nivel de Evidencia:** II – **Grado de recomendación:** C). Carbohidratos: se recomienda de 3 a 6 g/kg/día de carbohidratos. La meta es mantener glucemias menores de 180 mg/dL (**Nivel de Evi-**

dencia: IV – **Grado de recomendación:** E). Grasas: se recomienda de 0,8 a 1,5 g/kg/día de lípidos. En casos de requerir nutrición parenteral, la restricción de los lípidos no está indicada si el nivel de triglicéridos es normal (**Nivel de Evidencia:** IV – **Grado de recomendación:** E).

Tipo de dieta (poliméricas vs. semielementales): aun siguen siendo motivo de discusión. Pequeños estudios demuestran que todos los tipos de dietas parecen ser bien toleradas y no existen diferencias en términos de complicaciones y mortalidad^{5,14,18} (**Grado de recomendación:** D).

• Otros tratamientos

Probióticos: la administración de probióticos parece modular la respuesta inmune, reducir las complicaciones infecciosas y mejorar el curso de la pancreatitis aguda⁹. Sin embargo, su costo es superior y sus beneficios no han quedado claramente establecidos. Se necesitan más ensayos clínicos para establecer conclusiones definitivas²¹. Aunque ha habido gran expectativa por demostrar sus efectos benéficos los resultados de los estudios no soportan aún esta teoría. No se recomienda el uso de probióticos de forma rutinaria en pancreatitis^{3,21} (**Nivel de Evidencia:** II – **Grado de recomendación:** C).

Protección gástrica: el uso de bloqueadores H2 o inhibidores de protones en la PA grave está indicado, considerando que todo paciente internado se encuentra en un estado de tensión o estrés. Se recomienda el uso de cualquier protector gástrico mientras el paciente se mantenga con la vía oral suspendida. No hay evidencia de que exista superioridad del omeprazol sobre la ranitidina y viceversa.

Profilaxis antibiótica: el 30% de los pacientes con PA grave tienen necrosis del páncreas, de estos entre el 40 – 70% desarrollan infección del tejido pancreático infectado. La tasa de infección se correlaciona con la magnitud de la necrosis incrementando la mortalidad. Hasta la fecha no hay datos estadísticamente significativos y evidentes que apoyen el uso rutinario de antibióticos profilácticos en la

PA grave, ya que los diferentes meta-análisis que compararon diferentes esquemas antibióticos (Carbapenémicos vs. Cefalosporinas vs. Quinolonas vs. No antibióticos) no demostraron disminuir la incidencia de infecciones, ni la estadía hospitalaria, como tampoco la necesidad de cirugía^{2,3,9}. Por lo tanto no se recomienda la utilización de antibióticos profilácticos en la PA grave con o sin necrosis pancreática^{22,23,24} (**Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B**). Sin embargo, en el caso de que se desarrollara sepsis, falla de dos o más órganos y un aumento paulatino en el suero de la proteína C reactiva la administración de antibióticos sistémicos en el tratamiento debe ser considerada, pero su duración no debe ser > 14 días, preferentemente se utilizan carbapenémicos por su adecuada penetración al tejido pancreático^{2,22,23,24,25} (**Nivel de Evidencia: II – Grado de recomendación: C**).

Infecciones: El manejo intensivo se completa con la adición de las novedades terapéuticas, como el drotrecogin alfa (rh APC activada), indicada en la PA con dos o más fallos orgánicos. Se administra en perfusión endovenosa continua de 24 µg/kg/hora durante un total de 96 horas, siempre asociada a la terapia dirigida por objetivos tempranos de la sepsis severa/choque séptico^{8,10} (**Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B**). En el tratamiento de la sepsis pancreática no existe indicación para la utilización de somatostatina (octeotride), antiproteasas, bloqueadores anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF – α)^{3,23} (**Nivel de Evidencia: I – Grado de recomendación: B**). La infección del tejido pancreático, documentada mediante imágenes (presencia de burbujas de aire en la celda pancreática) que motiva la punción guiada por TAC o ecografía, con posterior tinción GRAM, cultivo e identificación del germen causal, es indicativa de conducta quirúrgica. El momento del acto quirúrgico debe postergarse lo más posible, pues una intervención antes de la 3ª semana de evolución del cuadro de PA grave, se correlaciona con mayor morbi-mortalidad, llegando inclusive al 70%^{5,13,14} (**Grado de recomendación:**

C). Por otro lado, la tendencia mundial es la de realizar intervenciones mínimamente invasivas y utilizando los orificios naturales, por lo que se han desarrollado técnicas endoscópicas de necrosectomía pancreática transgástrica, con similares resultados a los de la cirugía convencional. Estas técnicas ya se están aplicando en nuestro medio^{26,27}.

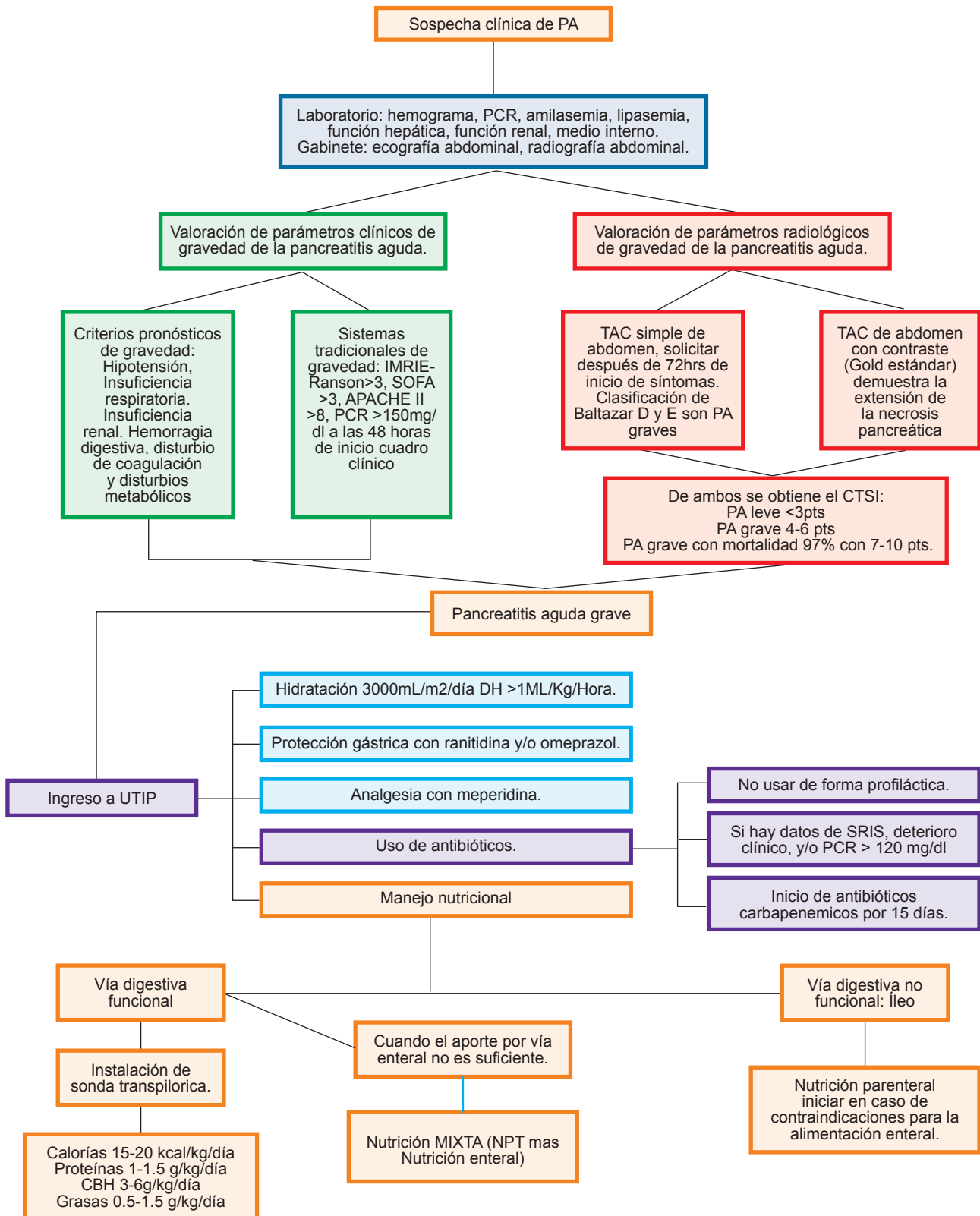
Falla multi-orgánica: las fallas de órgano que se presentan con más frecuencia son la renal y la respiratoria. En el caso de la falla renal, está ocasionada esencialmente por la hipovolemia y la sepsis, llegando a un 40% los casos que requieren terapia de reemplazo renal temporal^{13,15} (**Grado de recomendación: E**). Las complicaciones pulmonares generalmente aparecen en dos momentos: en la admisión, lo que ocurre en el 15% de los pacientes, y alrededor del quinto día con una incidencia de hasta 70%, desarrollándose insuficiencia respiratoria aguda en el 15 – 55%. El paciente puede intercurrir con neumonía hasta el síndrome de distress respiratorio (SDRA), que requiere tratamiento ventilatorio específico^{28,29}.

Conclusiones

La PA grave en la población pediátrica es un cuadro cuya incidencia está aumentando, lo cual hace necesario reconocer precozmente esta entidad para instaurar un adecuado tratamiento y detectar posibles complicaciones. Los pacientes con PA precisan una valoración rápida y precoz para un tratamiento oportuno; el punto más importante es saber diferenciar la PA leve de la grave porque el manejo ha cambiado los últimos años y es totalmente diferente según la severidad del caso. En las primeras horas es prioritario conseguir la estabilidad hemodinámica, un ritmo urinario adecuado y además valorar adecuadamente el estado nutricional y la necesidad de soporte nutricional precoz.

Proponemos seguir el siguiente algoritmo sobre el diagnóstico y tratamiento de la PA grave, ver la figura #1.

Figura #1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la Pancreatitis aguda grave



Referencias

1. Prasad R, Deen T, Wig J. Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2009;10:157-62.
2. Frossard JL, Stear ML, Pastor MC. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371:143 -52.
3. Mofidi R, Patil PV, Suttie SA. Risk assessment in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:137 - 50.
4. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y. Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:25-32.
5. Roma M, Jimenez I, Jener J. Recomendaciones de la 7.^a Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. *Med Intensiva* 2005;29(5):279-304.
6. Mayumi T, Takada T, Kawarada Y. Management strategy for acute pancreatitis in the JPN Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:61-7.
7. Hirota M, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:33-41.
8. Takeda K, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:42-47.
9. Lilja HE, Leppäniemi A, Kempainen E. Utilization of intensive care unit resources in severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2008;9:179 - 84.
10. Skipworth JRA, Pereira SP. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:172 - 8.
11. Cappell M. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Therapy. *Med Clin N Am* 2008;89:889-923.
12. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:704 - 12.
13. Petrov M, Kevin W: Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition* 2010;103:1287-95.
14. Xing-Mao MD, Kai-Qiang. Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:248-51.
15. Ming-Ming Z, Jing-Qiu C, Yan-Rong L. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3970-8.
16. Wittau M, Mayer B, Scheele J. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011;46:261-70.
17. Maravi E, Jimenez I, Arana E. Antibióticos y pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. Estado actual. Recomendaciones de la 7.^a Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 2008;32:78-80.
18. Bai Y, Gao J, Zou D. Prophylactic Antibiotics Cannot Reduce Infected Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: Evidence From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:104-10.
19. Raffaele P. Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Do We Need More Meta-Analytic Studies? *JOP. J Pancreas* 2009;10:223-4.
20. Edward L, Bradley MD. Management of Severe Acute Pancreatitis. *Annals of Surgery* 2010;251:6-17.
21. Linhua Y, Xiayue H, Yuqin. Prophylactic Antibiotics Reduce Pancreatic Necrosis in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Dig Surg* 2010;27:442-9.
22. Ledezma J, Arias J. Pancreatitis aguda. *Medicina Interna de México* 2009;25:285-94.
23. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:10-24.