

ASPECTE CLINICE ȘI TOMOGRAFICE (CT) ALE COMPLICAȚIILOR PANCREATITEI ACUTE

Gheorghe Nicolae Sârbu¹, Lorant Kiss¹, Alina Bereanu¹, Roland Kiss¹, Dan Maniu²

¹Clinica Chirurgie I, ²Departamentul de Radiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Universitatea Lucian Blaga, Sibiu

Adresa pentru corespondență:

Sârbu Gheorghe Nicolae

Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

B-dul Corneliu Coposu nr.2-4, Cod 550245, Romania, Sibiu

E-mail: dr.sarbu@yahoo.de

Primit: 30.01.2014

Acceptat: 27.02.2014

Med Con March 2014, Vol 9, No 1, 79-86

Rezumat

Severitatea pancreatitei acute este clasificată în cinci grade (0-4), pe baza imaginii tomografiei computerizate (CT), în timp ce extensia necrozei pancreatice se măsoară prin CT cu contrast. Jumătate din decesele precoce se produc în primele 14 zile, pe când decesele tardive se produc până la 3 luni, prin insuficiență multiorganică, având originea primară în răspunsul inflamator acut sistemic (SIRS) și în infecția necrozei pancreatice.

Scorul precoce al gradului de severitate CT se corelează bine cu apariția complicațiilor, a sepsisului și cu procentul de mortalitate.

Avantajele CT-ului cu substanță de contrast în stadializarea pancreatitei acute se bazează pe capacitatea CT-lui de a arăta morfologia glandei și afectarea țesuturilor retropancreatice, peripancreatice.

Extensia necrozei se cuantifică în sub 30%, până la 50%, sau peste 50% din glanda pancreatică, iar acuratețea generală a CT-lui în decelarea necrozei, confirmată chirurgical, a fost de 87%.

Tratamentul pacienților cu pancreatită acută se bazează pe stabilirea precoce a severității bolii.

Cuvinte cheie: pancreatită acută, complicații precoce, complicații tardive

Introducere

Pancreatitele acute sunt un grup de leziuni reversibile caracterizate prin inflamații ale pancreasului, variind ca severitate de la edem și necroza țesutului gras, până la necroza parenchimului cu hemoragii severe.

Majoritatea episoadelor de pancreatită acută sunt ușoare și limitate, necesitând spitalizare de scurtă durată. Totuși 20% dintre pacienți dezvoltă forma severă, cu unele complicații locale și extrapancreatice caracterizate prin apariția precoce și persistența hipervolemiei și insuficienței pluriorganice [1].

Necroza pancreatică este cea mai severă complicație locală deoarece este frecvent asociată cu infecții pancreatice. Incidența ratei mortalității la necroza sterilă și infectată este de 10%, respectiv 25%. Severitatea pancreatitei acute este clasificată în 5 stadii pe scanarea tomografică computerizată (CT) fără substanță de contrast și după gradul necrozei măsurate prin scanare cu substanță de contrast [2].

Complicațiile care au loc în timpul unui episod de pancreatită acută sunt responsabile pentru mortalitatea între 2% și 10%, raportată pentru această afecțiune [3,4,5,6].

Complicațiile sistemice precoce asociate cu insuficiența multiplă de organ (MSOF) sunt responsabile

pentru rata mortalității între 20% și 50%, raportate pentru pancreatita acută [7,8,9]. Primele 2-3 zile cuprind complicațiile precoce cu manifestări clinice ale sistemului cardiovascular, pulmonar, renal și metabolic.

Perioada intermediară de 2-5 săptămâni cuprinde manifestările infecțiilor locale, retroperitoneale, a necrozei infectate, a abscesului, a pseudochisturilor, complicații biliare și gastrointestinale. Perioada tardivă, luni-ani, cuprinde complicațiile vasculare și hemoragice, ascita pancreatică.

Scopul lucrării este prezentarea unei strategii diagnostice și a unei conduite terapeutice adaptate severității fiecărui caz.

Materiale și metode

În perioada martie 2002-martie 2012 au fost internați în secția Chirurgie I a Spitalului Clinic de Urgență Sibiu 103 pacienți (60 bărbați și 43 femei) cu predispoziție pentru pancreatită acută severă.

Etiologia pancreatitei a fost metabolică (alcoolism) în 41 cazuri (31 bărbați și 10 femei), mecanică în 46 cazuri (22 bărbați și 24 femei), vasculară în 5 cazuri (3 bărbați și 2 femei), infecțioasă în 11 cazuri (4 bărbați și 7 femei).

Prezentarea clinică și nivelul de insuficiență al sistemelor diferă de la caz la caz, în corelație cu severitatea bolii în stadiile incipiente.

Criteriile de incluziune pentru pancreatita acută și formele sale severe au fost: durere violentă, simptomele SIRS, nivelul amilazei serice mărit de cel puțin 3 ori, CT pozitiv cu patologii intra- sau extraperitoneale, proteina C-reactivă ≥ 60 sau ≥ 250 mg/L, insuficiență renală cu creatinina >180 μ mol/L.

În stadiul precoce prezentarea clinică și gradul de insuficiență sistemică a fost corelat cu complicații cardiace, pulmonare, renale și modificări metabolice.

La complicațiile intermediare elementele controlate au fost necroza pancreatică infectată cu complicații locale și sistemice, complicațiile gastrointestinale și biliare, precum și implicarea organelor solide.

La complicațiile tardive s-au examinat modificările vasculare, hemoragice și ascita pancreatică.

Rezultate

În stadiul precoce: manifestările sistemice cu complicații sistemice au fost infiltrat pulmonar detectabil/efuziuni pleurale (41 cazuri), sindrom de

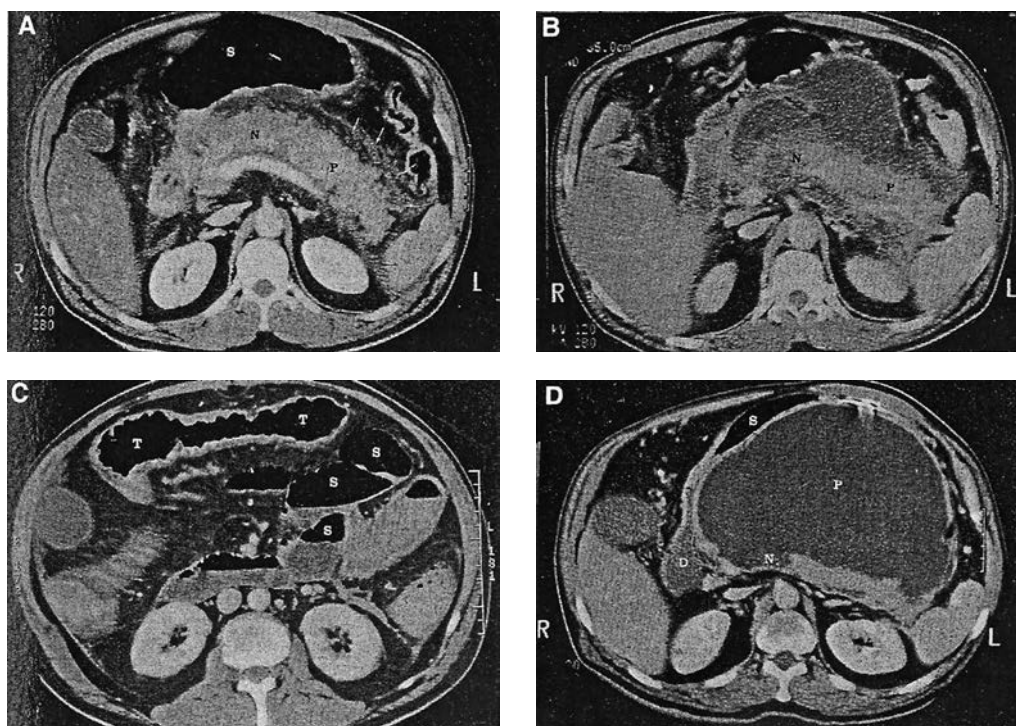


Figura 1. Necroză pancreatică cu dezvoltarea unui pseudochist, ileus și inflamarea colonului la un bărbat de 38 de ani. A-La internare, CT indică pancreas mărit cu inflamare peripancreatică, lichid (N=necroză, P=pancreas, S=stomac), B-Necroză lichefiată 9 zile mai târziu cu o colecție lichidiană parțial încapsulată în bursa omentală, C-Anse dilatate ale intestinului mic cu colon transvers haustral (S=Intestinul subțire T=Colon transvers), D-5 săptămâni mai târziu, un pseudochist pe deplin încapsulat în bursa omentală, necroză lichefiată la nivelul istmului pancreatic (D=Duoden, N=necroză, P=pseudochist, S=Stomac)

detresă acută respiratorie (SDRA) (21 cazuri), oligurie (82 cazuri), hiperglicemie >200mg% (55 cazuri), hipocalcemie <8mg% (39 cazuri), nivelul amilazei serice, proteina C-reactivă, creatinina (Tabel I).

Mortalitatea în stadiul precoce: în acest studiu în 6 cazuri (47%) dintre decese au avut loc la un interval mediu de 8 zile (1-11 zile), secundar MSOF, în timp ce la 7 cazuri (53%) a survenit tardiv la un interval mediu de 55 de zile (18-80 zile) secundar necrozei pancreatice infectate sau septicemiei retroperitoneale difuze. Complicațiile intermediare au apărut între săptămâna a doua și a cincea după un atac de pancreatită acută.

În acest grup de studiu decesul a apărut la 1 caz (8%) dintre pacienții cu necroză focală (<30% din pancreas), 4 cazuri (25%) din persoanele cu necroză între 30%-50% și la 8 cazuri (52%) din pacienții cu necroză >50%.

În studiul nostru, infecția bacteriană secundară a apărut la 70% din pacienții cu pancreatită necrotică. Necroza a fost prezentă la 20% din pacienții cu necroză secundară infectată de 10%. La evoluția țesutului necrotic steril, lichifierea are loc în primele 2-3 zile de la eveniment. În această situație, imagistica CT prezintă o zonă de modificare scăzută care demarcează țesutul viabil de cel necrotic.

Observăm că țesutul necrotic steril are tendința să se lichefieză în primele 2-3 zile de evoluție, când pe imaginea CT se depistează modificări, demarcând țesutul viabil de cel necrotic (Figura 1).

La necroza infectată, cele mai des incriminate bacterii sunt organismele gram-negative de origine intestinală (Tabel II).

La pacienții cu necroză, infecția secundară a fost prezentă între săptămâna a doua și a patra de evoluție (Figura 2).

Detectarea gazelor la 12%-18% din cazuri (Fig. 2) indică necroză.

Abcesul pancreatic survine în 3 cazuri (3%) din cele cercetate (Figura 3), de obicei la 3-4 săptămâni după debutul pancreatitei acute.

Majoritatea pseudochisturilor care se dezvoltă după un atac de pancreatită acută sunt asociate cu necroză, dezvoltându-se la locul acesteia (Figura 1-4).

40% dintre pseudochisturile acute au avut o resorbție spontană și o rată a complicațiilor de 20%, în timp ce pseudochisturile prezente pentru mai mult de 12 săptămâni nu aveau tendința să se resoarbă și au fost asociate cu o rată a complicațiilor de 65%.

Chisturile cu un diametru peste 6 cm necesită tratament chirurgical la mai mult de 60%, cele sub 6 cm (40%) și pseudochisturile acute sub 5 cm în mărime observate la pacienți asimptomatici la sfârșitul unui

Tabelul I. Complicațiile sistemice și manifestările pancreatitei acute

Leziuni	%
Infiltrat pulmonar detectabil/efuziuni pleurale	40%
SDRA	20%
Oligurie	80%
Hiperglicemie >200mg%	>50%
Hipocalcemie <8mg%	38%

Tabelul II. Bacteriile incriminate în infecțiile pancreatice

Bacterii	Număr de cazuri (%)
E. Coli	14 (36,84%)
Enterobacter	10 (26,32%)
Klebsiella	9 (23,68%)
Anaerobi	5 (13,16%)
Total	38 (100%)

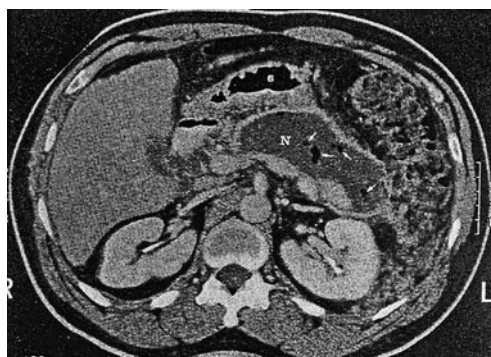


Figura 2. Necroză pancreatică infectată, pe imagistica CT peste 50% este necroză cu lichefiere încapsulată, cu bule de aer

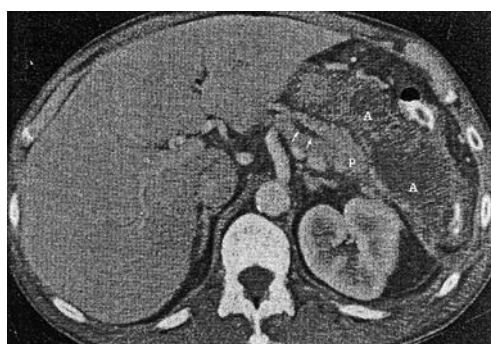


Figura 3. Imagistica CT. Abces pancreatic la 5 săptămâni după pancreatită. Colecție lichidiană eterogenă anterioară corpului și cozii pancreasului. Ductul pancreatic prezintă distensie

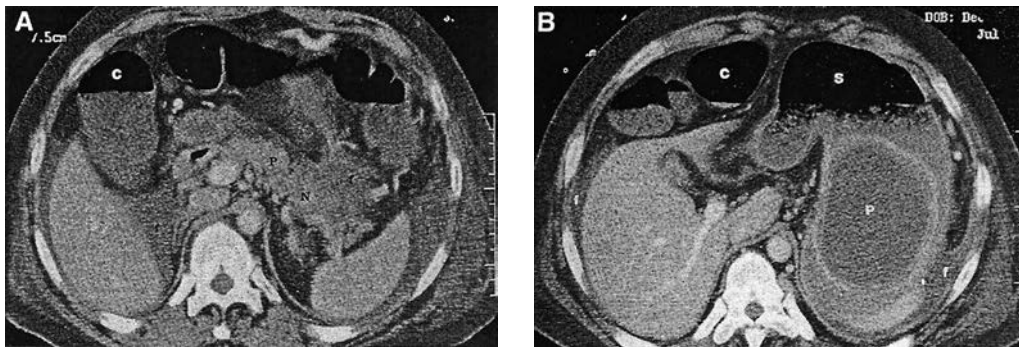


Figura 4. Pseudochist pancreatic secundar necrozei.
A – Necroză cu lichefere la nivelul cozii, B – Pseudochist mare care are protuberanță înspre stomac

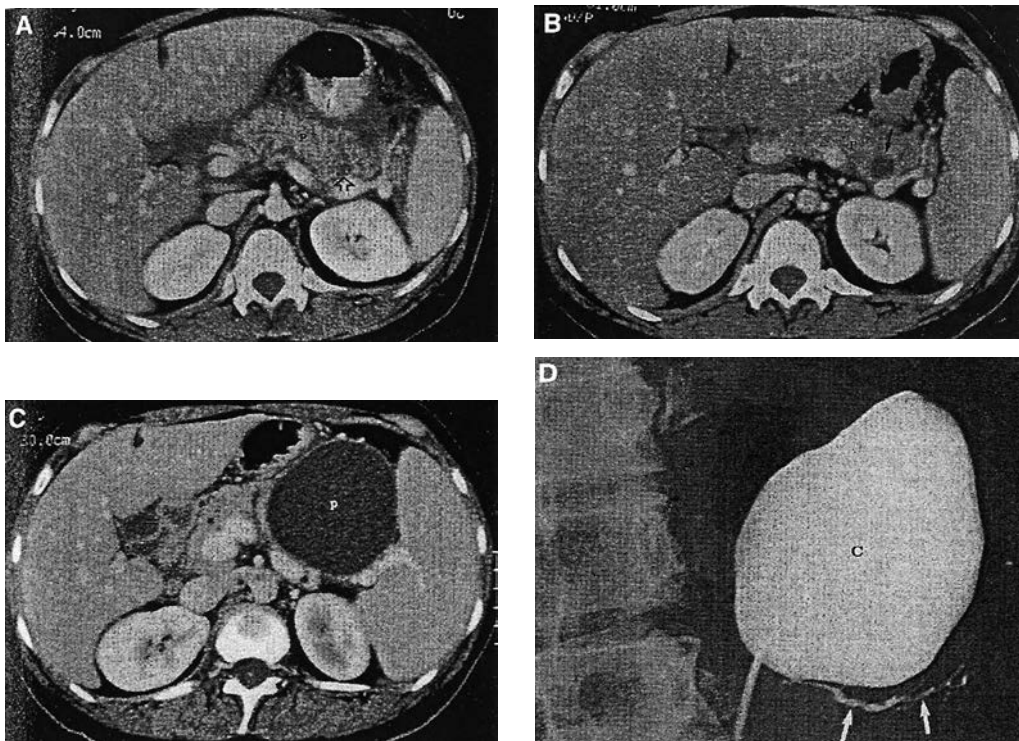


Figura 5. Pseudochist care comunică cu ductul pancreatic, A-Cu imagine CT de glandă mărit și peripancreatită, B-După externarea din spital, un examen CT după 2 săptămâni mai târziu indică o colecție reziduală, C-6 luni mai târziu pacientul prezintă durere abdominală. CT arată un pseudochist în creștere, D-Puncția transgastrică cu fistulografie indică comunicarea cu canalul Wirsung

episod de pancreatită acută sunt abordate conservator, cu un control CT de urmărire (Figura 5).

La 16 cazuri, stomacul, duodenum, colonul transvers sunt implicate în spasmul localizat la flexura splenică a colonului. Aceasta explică distensia semnificativă a colonului transvers proximal plin de aer (Figura 6).

Dintre organele solide, implicarea splenică a fost cea mai comună datorită topografiei între coada pancreasului și hilul splenic (Figura 7, 8).

Majoritatea complicațiilor grave au tendința de a se manifesta târziu, în decurs de câteva luni până la ani

după un episod de pancreatită acută. În studiul nostru, compromiterea lumenală arterială a dus la ischemia segmentară colonică sau a intestinului subțire proximal și infarct în 4 cazuri (Figura 9).

Ascite de volum mic, tranzitorii, identificate pe imagini CT au fost relativ frecvente la 10 cazuri dintre pacienții cu pancreatită acută. Ascita masivă pancreatică poate să apară precoce, sau după câteva episoade de pancreatită acută. În studiul nostru, pacienții cu ascită masivă au avut circumferința abdominală mărită în 24 de cazuri, durere abdominală în 24 de cazuri, scădere în

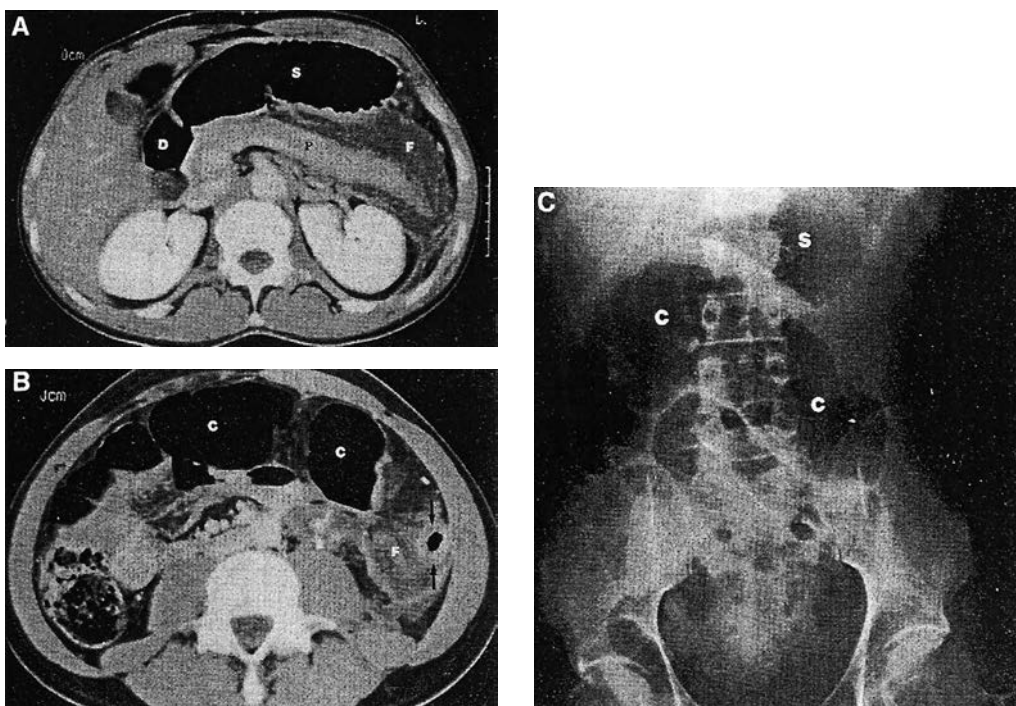


Figura 6. A – Pancreas cu mărime normală, cu unele colecții lichidiene peripancreatice (D=duoden, S=stomac, P=pancreas), B – Colonul transvers este umplut cu aer și distins, C – Filmul abdominal arată distensia colonului transvers

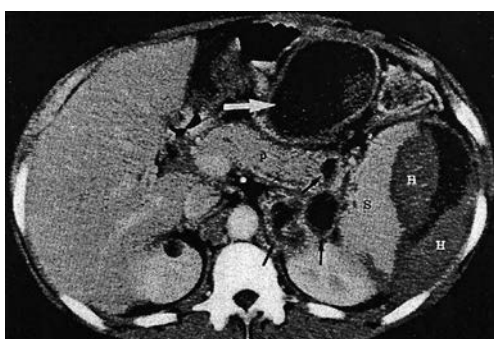


Figura 7. Hemoragie intrasplenică și subcapsulară (H=hemoragie, S=splină, P=pancreas)



Figura 8. Splenomegalie și varice gastrice cu 2 episoade de pancreatită. Splină mărită masiv cu infarct periferic

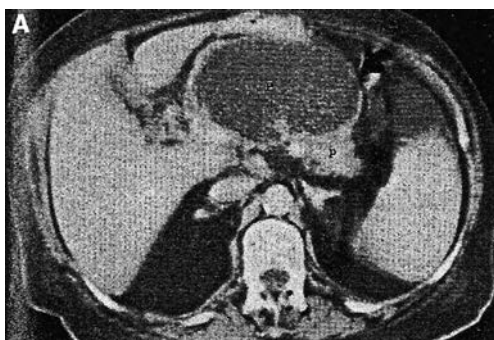


Figura 9. Colon drept infarctat în pancreatită acută, A-Imaginea CT arată pseudochist cu necroză pancreatică la 6 săptămâni după pancreatita acută, B-o lună mai târziu, CT arată pneumatoză tardivă

greutate în 22 de cazuri, precum și greață sau vărsături ocazionale în 2 cazuri.

Discuții

Complicațiile precoce asociate cu insuficiența pluriorganică (primele 2-3 zile cu SIRS) sunt responsabile pentru o mortalitate de 20-50% [10,11,12]. Patogeneza acestor complicații precoce cu potențial mortal este complexă (activarea intrapancreatică a enzimelor digestive, răspunsul inflamator sistemic, stimularea excesivă a celulelor inflamatorii, tulburări microcirculatorii sistemice, stres oxidativ, efect agravant al hiperlipidemiei) [13,14,15].

Producerea și eliberarea de enzime diverse, peptide vasoactive, mediatori inflamatori, sunt responsabile pentru dezvoltarea și severitatea disfuncțiilor cardiovasculare, pulmonare sau renale [16,17,18].

Complicațiile pulmonare cu infiltrate pulmonare detectabile și/sau efuziuni pleurale se manifestă la 15% până la 55% din pacienții suferind de pancreatită acută [19,20,21], iar insuficiența respiratorie profundă cu sindrom ARDS la 20% din aceste cazuri [21].

Complicațiile renale cu oligurie pot evolua spre insuficiență renală acută, care are o rată a mortalității de 80% [22,23].

Hemoragia severă intraabdominală sau gastrointestinală reprezintă complicații precoce neobișnuite. Alte complicații hemoragice au loc la 2,5% dintre pacienții cu un prognostic sumbru [24,25].

În pancreatita acută, hipocalcemia cu valori ale calciului seric de sub 8mg/dL reprezintă un indicator prognostic al severității bolii [26,27]. Nivelurile calciului sub 7 mg/dL prevestesc rate mari ale mortalității la pacienții cu pancreatită acută.

Detectarea complicațiilor sistemice precoce ale lotului de pacienți studiat (Tabel II) au dus la opțiunile de tratament adecvat.

Cea mai frecventă indicație pentru intervenție chirurgicală în pancreatita acută severă este necroza pancreatică infectată. Aceasta este un factor de risc pentru sindromul de compartiment abdominal datorat edemului visceral și retroperitoneal [26,27,28]. Eșecul abordării nechirurgicale cere decompresie abdominală. Această complicație este asociată cu o rată ridicată a MSOF și a decesului [29,30,31].

Necroza pancreatică apare mai târziu în evoluție, cel mai adesea în săptămâna a treia și a patra a bolii [32,33].

În studiul nostru, necroza infectată a fost detectată în primele 2 săptămâni de boală la 19% din pacienți. Diagnosticul de necroză pancreatică infectată se pune cu ajutorul CT, care arată aer sau colecții retroperitoneale

[34,35,36]. Prezența zonelor de pancreas solid sau potențial lichefiat slab delimitate pe CT nu este suficientă pentru diagnosticul infecției, lucru demonstrat în studiul nostru în Figura 2, fapt confirmat și de studiile lui Kelly și colab. [37].

În cazurile studiate, detectarea bulelor de gaz în țesutul necrotic la aproximativ 12% până la 17% dintre cazuri indicau o infecție, Figura 2.

La pacienții cu necroză infectată se recomandă o abordare chirurgicală agresivă. Ori de câte ori este posibil, intervenția chirurgicală ar trebui amânată până în săptămâna a treia sau a patra de evoluție a bolii, în absența deteriorării stării clinice [36,38,39]. Majoritatea strategiilor chirurgicale includ necrectomia, debridarea cu rezecție segmentară, sechestrectomie, drenaj, lavaj și retroperitoneostomie. Aceste proceduri în clinici specializate reduc rata mortalității, care în trecut era de la 40% la 80%, la o medie de 10% din cazuri [40,41,42].

Abcesul pancreatic prezent la aproximativ 3% din cazuri, apare în evoluția pancreatitei severe, de obicei la 3-4 săptămâni după debutul pancreatitei acute în prezența colecțiilor lichidiene peripancreatice [43,44]. Ar trebui suspectat un abces pancreatic prin intermediul CT atunci când se observă colecții lichidiene de mărimi diferite la pacienții cu septicemie având antecedente recente de pancreatită (3-4 săptămâni), lucru demonstrat în studiul nostru în Figura 3, confirmat și de studiul lui Banks [45].

Eșecul resorbției secrețiilor pancreatice extravazate și prezența unui tract de comunicare cu sistemul pancreatic ductal, explică evoluția nefastă (Figura 4,5). În studiul nostru majoritatea pseudochisturilor sunt asociate cu locul necrozei, parenchimal, unde se și dezvoltă, lucru demonstrat în imaginile CT (Figura 1,4,5).

Drenajul chirurgical sau percutan este rezervat pentru chisturi mai mari de 5 cm și mai vechi de 6 săptămâni, chisturi simptomatice (durere, masă abdominală, obstrucția căii gastrice, infecție sau hemoragie) [46]. Prezența pseudochistului hemoragic a fost de 18% la o serie de 103 chisturi [47], 12% într-un alt raport cu 132 de chisturi [43] și de la 2 la 31% în alte studii [37,43,48].

Acțiunea proteolitică a secrețiilor pancreatice extravazate explică complicațiile gastrointestinale și biliare în pancreatita acută, iar majoritatea patologiei implică stomacul, duodenul și colonul transvers, (Figura 1), asemănător studiului lui Aly și colab. în anul 2002 [49].

Complicațiile vasculare nu sunt frecvente în evoluția pancreatitei acute, dar ele pot avea drept rezultat o rată ridicată a mortalității. Dacă nu sunt depistate precoce

pot evolua, generând un pseudoanevrism și/sau hemoragie masivă [50,51].

Majoritatea complicațiilor hemoragice sau secundare unui pseudoanevrism care sângerează au o incidență de 10% [52]. Hemoragia intraabdominală este ușor de identificat prin imagistică CT [41].

Incidența ascitei tranzitorii este observată pe imaginea CT relativ frecvent, dar ascita pancreatică masivă are o incidență foarte scăzută [53].

Concluzii

Mortalitatea în pancreatita acută depinde de complicațiile potențial mortale care pot exista și pot apare în orice moment al evoluției pancreatitei. Pot fi împărțite în: complicații precoce care se manifestă în decursul primelor 2-3 zile; complicații intermediare în timpul celei de-a doua până în săptămâna a cincea și complicații tardive care se manifestă în luni-ani după terminarea unui episod de pancreatită acută.

Depistarea precoce prin metode clinice, imagistice duce la opțiuni de tratament specifice.

Referințe

- Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. *Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis*. Crit Care Med 2002;30(6):1274-9.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. *Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis*. Radiology 1990;174(2):331-6.
- Buggy BP, Nostrant TT. *Lethal pancreatitis*. Am J Gastroenterol 1983;78(12):810-4.
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. *High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995*. Br J Surg 1999;86(10):1302-5.
- Denham W, Norman J. *The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis*. Surg Clin North Am 1999;79(4):767-81.
- Connor S, Alexakis N, Raraty MG, et al. *Early and late complications after pancreatic necrosectomy*. Surgery 2005;137(5):499-505.
- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. *Natural course of acute pancreatitis*. World J Surg 1997;21(2):130-5.
- Lowham A, Lavelle J, Leese T. *Mortality from acute pancreatitis*. Int J Pancreatol 1999;25(2):103-6.
- 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(3):261-5.
- Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. *Biochemical markers of acute pancreatitis*. J Clin Pathol 2006;59(4):340-4.
- 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(4):1026-30.
- Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. *Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis*. Br J Surg 2002;89(3):298-302.
- Johnson CD, Abu-Hilal M. *Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis*. Gut 2004;53(9):1340-4.
- Brown A, Orav J, Banks PA. *Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis*. Pancreas 2000;20(4):367-72.
- Papachristou GI, Whitcomb DC. *Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis*. Clin Lab Med 2005;25(1):17-37.
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. *Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications*. Gut 2000;47(4):546-52.
- Malferteiner P, Domínguez-Muñoz JE. *Prognostic factors in acute pancreatitis*. Int J Pancreatol 1993;14(1):1-8.
- Banks PA, Martin L, Freeman L, et al. *Practice Guidelines in Acute Pancreatitis*. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2379-400.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. *Risk of death from acute pancreatitis*. Int J Pancreatol 1996;19(1):15-24.
- Vriens PW, van de Linde P, Slotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. *Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis*. J Am Coll Surg 2005;201(4):497-502.
- Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. *Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights*. Chest 2003;124(6):2341-51.
- Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. *Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis*. Br J Surg 2002;89(3):298-302.
- Lin HY, Lai JI, Lai YC, Lin PC, Tang GJ. *Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study*. Ups J Med Sci 2011;116(2):155-9.
- Gadacz TR, Trunkey D, Kieffer RF Jr. *Visceral vessel erosion associated with pancreatitis. Case reports and a review of the literature*. Arch Surg 1978;113:1438-40.

25. Whitcomb DC. *Acute Pancreatitis*. N Engl J Med 2006;354(20):2142-50.
26. McMahon MJ, Woodhead JS, Hayward RD. *The nature of hypocalcaemia in acute pancreatitis*. Br J Surg 1978;65(3):216-8.
27. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. *Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis*. Crit Care Med 2004;32(12):2524-36.
28. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection*. Ann Surg. 2000; 232(5):619-26.
29. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, et al. *Necrotizing pancreatitis*. Ann Surg 2001;234(4):572-80.
30. Hungness ES, Robb BW, Seeskin C, Hasselgren PO, Luchette FA. *Early debridement for necrotizing pancreatitis: is it worthwhile?* J Am Coll Surg 2002;194(6):740-4.
31. Bakker OJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Harst E, Hofker HS, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. *Prevention, detection, and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis*. Curr Gastroenterol Rep 2009;11(2):104-10.
32. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. *Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care*. Gut 2005;54(3):426-36.
33. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. *Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis*. Critical Care 2005;9(4):452-7.
34. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ et al. *Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis*. Arch Surg 2007;142(12):1194-201.
35. Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. *Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis*. J Gastrointest Surg 2002;6(3):481-7.
36. Besselink MG, van Santvoort HC, Witteman BJ, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. *Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing*. Curr Opin Crit Care 2007;13(2):200-6.
37. Kelly SB, Gauhar T, Pollard R. *Massive intraperitoneal hemorrhage from a pancreatic pseudocyst*. Am J Gastroenterol 1999;94(12):3638-41.
38. Bassi C. *Infected pancreatic necrosis*. Int J Pancreatol 1994;16(1):1-10.
39. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. *LAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis*. Pancreatology 2002;2(6):565-73.
40. Bradley EL 3rd. *A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992*. Arch Surg 1993;128(5):586-90.
41. Singla A, Csiksz NG, Simons JP, et al. *National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2006*. HPB (Oxford) 2009;11(5):391-7.
42. Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, Sarr MG, Baron TH. *Peroral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis*. Ann Surg 2007;245(6):943-51.
43. Crass RA, Way LW. *Acute and chronic pancreatic pseudocysts are different*. Am J Surg 1981;142(6):660-3.
44. Bucher P, Pugin F, Morel P. *Minimally invasive necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis*. Pancreas 2008;36(2):113-9.
45. Banks PA. *Acute pancreatitis: medical and surgical management*. Am J Gastroenterol 1994;89(8 Suppl):S78-85.
46. Whitcomb DC. *Clinical practice. Acute pancreatitis*. N Engl J Med 2006;354(20):2142-50.
47. Kiviluoto T, Kivisaari L, Kivilaakso E, Lempinen M. *Pseudocysts in chronic pancreatitis. Surgical results in 102 consecutive patients*. Arch Surg 1989;124(2):240-3.
48. Triester SL, Kowdley KV. *Prognostic factors in acute pancreatitis*. J Clin Gastroenterol 2002;34(2):167-76.
49. Aly EA, Milne R, Johnson CD. *Non-compliance with national guidelines in the management of acute pancreatitis in the United kingdom*. Dig Surg 2002;19(3):192-8.
50. Cornu-Labat G, Kasirajan K, Simon R, Smith DJ, Herman ML, Rubin JR. *Acute mesenteric vein thrombosis and pancreatitis. A rare association*. Int J Pancreatol 1997;21(3):249-51.
51. Burke JW, Erickson SJ, Kellum CD, Tegtmeier CJ, Williamson BR, Hansen MF. *Pseudoaneurysms complicating pancreatitis: detection by CT*. Radiology 1986;161(2):447-50.
52. White AF, Baum S, Buranasiri S. *Aneurysms secondary to pancreatitis*. AJR Am J Roentgenol 1976;127(3):393-6.
53. Johst P, Tsiotos GG, Sarr MG. *Pancreatic ascites: a rare complication of necrotizing pancreatitis. A case report and review of the literature*. Int J Pancreatol 1997;22(2):151-4.