

## Linee di Indirizzo per la gestione della Pancreatite Acuta in DEA

Gabriele D'Amata\*, Manuel Monti\*, Francesco Borgognoni\*\*

\*Dirigente medico DEA Usl Umbria 1

\*\*Direttore DEA Usl Umbria 1

### Sintesi

La pancreatite acuta è una patologia di frequente osservazione in un pronto soccorso. Nel 2013 sono stati pubblicati due articoli sulle linee guida (1,2) e un articolo sulla revisione della classificazione di Atlanta della pancreatite acuta (3). Scopo di questa breve relazione è mettere a fuoco le principali raccomandazioni delle più importanti società scientifiche sull'argomento e i punti salienti della nuova classificazione della pancreatite acuta. L'aderenza alle linee guida nel trattamento di una grave pancreatite risulta, dalla letteratura scientifica, ancora scarsa, ma l'applicazione coerente delle attuali conoscenze potrebbe migliorare sensibilmente la prognosi dei pazienti con pancreatite che si rivolgono al Pronto Soccorso.

**Parole Chiave:** pancreatite acuta, criteri di Ranson, aderenza linee guida, trattamento chirurgico e medico.

### Diagnosi di pancreatite acuta e dell'eziologia

Il simposio di Atlanta del 1992 ha cercato di fornire un consenso globale e un sistema di classificazione universalmente accettato per la pancreatite acuta (4). Sebbene tale sistema di classificazione sia stato molto utile in passato, si è reso necessario recentemente aggiornare una buona parte delle definizioni contenute in esso; tale revisione riguarda in particolare una stratificazione clinica della severità e una migliore definizione delle complicanze locali della pancreatite acuta (3). La diagnosi di pancreatite acuta richiede la presenza di due delle tre seguenti caratteristiche: a) dolore addominale compatibile con la pancreatite acuta (esordio improvviso di dolore epigastrico severo, persistente e spesso irradiato al dorso); b) attività della lipasi sierica (o della amilasi sierica), almeno tre volte maggiore ai limiti superiori della norma; c) reperti caratteristici della pancreatite acuta alla TC con mezzo di contrasto e, meno comunemente, alla RMN o all'ecografia transaddominale (5). Se la sintomatologia è fortemente suggestiva per pancreatite acuta, ma i livelli sierici di amilasi e lipasi non sono superiori a tre volte la norma, le tecniche di *imaging* sono necessarie per confermare la diagnosi. Se la diagnosi è confermata dal dolore addominale e dall'aumento dei valori di amilasi e lipasi, normalmente la TC con mezzo di contrasto non è necessaria per la conferma nel Pronto Soccorso o nel reparto di ricovero. Dal momento che il trattamento e il follow-up della pancreatite dipendono dall'eziologia (es. colecistectomia per la pancreatite biliare o follow-up negli alcolisti cronici), l'ecografia addominale dovrebbe essere sempre eseguita al momento del ricovero e associata all'esecuzione di esami ematici sulla colestasi. Tra questi, il più specifico con un valore predittivo positivo > 85% si è dimostrata l'alanina amino transferasi con valori > 150 U/L nelle prime 48 ore (6). In caso di mancanza di storia clinica di alcol o litiasi, devono essere considerati altri parametri, quali episodi pregressi di pancreatite acuta: dosaggio dei trigliceridi, calcio, somministrazione di farmaci, traumi addominali e agenti infettivi. La possibile eziologia tumorale deve essere sempre tenuta a mente come possibile causa di pancreatite acuta. Nei pazienti con pancreatite acuta idiopatica, dopo un work-up diagnostico negativo per eziologia biliare, l'ecoendoscopia è raccomandata come primo step per ricercare micro litiasi occulta >3mm, neoplasie non riconosciute e pancreatite cronica, seguita in caso di negatività da una RMN con stimolo secretinico per diagnosi di eventuali alterazioni morfologiche (pancreas divisum, santorinocele). In caso di ulteriore negatività è necessario un approfondimento genetico. La pancreatite acuta può essere suddivisa in due tipi: pancreatite acuta interstiziale edematosa e pancreatite necrotica. I pazienti con necrosi peripancreatica hanno un'aumentata morbilità e necessità di intervento chirurgico rispetto a quelli con pancreatite interstiziale edematosa (7). Per una corretta diagnosi di necrotica (5-10%) la TC deve essere eseguita (a meno di indicazione precise, quali ad es. un sospetto di perforazione intestinale o un infarto intestinale) **non prima di 72 ore e, meglio, dopo 5-7 giorni dall'esordio dei sintomi** (8). Le ragioni per non eseguire la TC precocemente sono almeno tre: all'inizio la presenza e l'estensione della necrosi non sono ben valutabili, l'estensione della necrosi non è direttamente correlata alla severità dell'insufficienza d'organo e la presenza nella prima settimana alla TC di raccolte fluide peripancretiche o necrosi peripancreatica non richiedono in genere trattamenti specifici.

## Fattori prognostici e predittivi di severità

La SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) è ritenuta la principale caratteristica della severità della pancreatite acuta.

DEFINIZIONE DI SIRS (sindrome da risposta infiammatoria sistemica)
Frequenza cardiaca > 90 battiti/min
Temperatura corporea < 36°C o > 38°C
Leucopenia (<4000) o leucocitosi (>12000)
Tachipnea (> 20 atti respiratori/min) o ipocapnia (PCO <sub>2</sub> < 32 mmHg)

La SIRS persistente (>48h) è associata con insufficienza multiorganica e mortalità nella pancreatite acuta. L'insufficienza d'organo persistente (>48h) è un fattore determinante di mortalità. La SIRS persistente è associata a una mortalità del 25%, rispetto all'8% dei pazienti con SIRS transitoria (9). Pertanto la SIRS persistente è oggi considerata un marker altamente affidabile per predire la severità e la mortalità della pancreatite acuta nei confronti degli altri score utilizzati per la pancreatite (APACHEII, Ranson e lo Score di Glasgow modificato), inclusi i singoli markers sierici (proteina C reattiva, ematocrito, procalcitonina, BUN). Per l'insufficienza d'organo vengono considerati tre apparati: respiratorio, cardiovascolare e renale. Per insufficienza d'organo è sufficiente uno score di 2 o più di uno dei 3 sistemi utilizzando lo score modificato di Marshall. Questo score ha il vantaggio di essere semplice, universalmente applicabile e permette una stratificazione dei pazienti agevole e obiettiva. Secondo la IAP (*International Association of Pancreatology*) e l'APA (*American Pancreatic Association*) il miglior score per predire la severità della pancreatite è l'utilizzo dei criteri di SIRS (risposta infiammatoria sistemica) all'ingresso e la loro persistenza a 48h (molto semplici e rapidi, spesso rispecchiano l'impressione clinica che viene data dal paziente all'ingresso). Dello stesso parere è l'American College of Gastroenterology (1): al posto di dipendere da un sistema a punteggio per predire la severità della PA, i medici dovrebbero valutare i fattori di rischio intrinseci correlati al paziente, insieme ai dati di laboratorio e ai quadri radiologici. Questo comprende: età, comorbidità, BMI, presenza di SIRS, segni di ipovolemia (azotemia elevata), ematocrito elevato, versamento o infiltrati pleurici e alterazione dello stato mentale.

Score di Marshall modificato (10):					
Apparati interessati	Score				
	0	1	2	3	4
Polmonare (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renale*					
Creatinina sierica (μmol/l)	≤134	134-160	170-310	311-439	>439
Creatinina sierica (mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascolare (pressione sistolica, mmHg)**	>90	<90, responsiva a terapia idratante	<90, non responsiva a terapia idratante	<90, ph<7.3	<90, ph<7.2
Per i pazienti che non ventilano la FiO <sub>2</sub> può essere così stimata:					
	FiO <sub>2</sub> %				
Aria ambiente	21				
2	21				
4	25				
6-8	40				
9-10	50				
Uno score ≥ 2 in tutti gli apparati definisce la presenza di danno d'organo.					
* nei pazienti con insufficienza renale cronica lo score viene calcolato sul peggioramento dei valori di base.					
** in assenza di terapia inotropica.					

Lo score di Marshall permette anche di classificare il grado di severità.

Grado di severità della pancreatite acuta:
Lieve
Assenza di danno d'organo Assenza di complicanze locali o sistemiche
Moderatamente severa
Presenza di danno d'organo transitorio (<48 ore) e/o Presenza di complicanze locali o sistemiche senza danno d'organo persistente
Severa
Danno d'organo persistente (>48 ore) singolo o multiplo

Di seguito vengono elencati i principali score prognostici utilizzati negli ultimi decenni. Va sottolineato, comunque, come questi score abbiano una sensibilità limitata e non sempre siano di facile applicazione. Ad esempio lo score di Ranson richiede almeno 48 ore di osservazione per essere calcolato e ne esistono due tipologie, una per tutti i tipi di pancreatite e una per la pancreatite biliare. Inoltre, lo score può essere calcolato una volta sola.

Criteria di Ranson (per tutte le pancreatiti) (11)

Parametri	Valore	Punteggio
All'ingresso in ospedale:		
Età	>55 anni	1
GB	>16000	1
Glicemia (parametro non considerato nel paziente diabetico)	>200 mg/dl	1
LDH	>350 UI/L	1
GOT	>250 SFU/dl	1
Nelle prime 48 ore:		
Caduta ematocrito	>48%	1
Aumento del BUN (azoto ureico)	>5 mg/dl	1
Calcemia	<8 mg/dl	1
PaO <sub>2</sub>	< 60 mmhg	1
Riduzione dell'eccesso basi	>4 mEq/l	1
Sequestro di liquidi (stimato sottraendo al volume di liquidi infusi l'output urinario e le perdite del sondino nasogastrico)	>6 litri	1
Punteggio 0-2 pancreatite lieve (mild pancreatitis) Punteggio ≥ 3 pancreatite grave (severe pancreatitis)		

Nel 1979 John Ranson pubblicò un nuovo lavoro in cui si propose di definire con maggiore precisione i fattori predittivi di gravità (nonché il ruolo della chirurgia biliare) nei pazienti unicamente con pancreatite acuta biliare (12).

Parametri	Valore	Punteggio
All'ingresso in ospedale:		
Età	> 70 anni (anziché 55)	1
GB	>18000 (anziché 16000)	1
Glicemia (parametro non considerato nel paziente diabetico)	>220 mg/dl (anziché 200)	1
LDH	>400 (anziché 350)	1
GOT	>500 SFU/dl (anziché 250)	1
Nelle prime 48 ore:		
Caduta dell'ematocrito	>10 % (uguale)	1
Aumento del BUN	>2 mg/dl (anziché 5 mg/dl)	1
Calcemia	>8 mg/dl (uguale)	1
PaO <sub>2</sub>	Parametro eliminato	Parametro eliminato
Riduzione dell'eccesso basi	>5 mEq/l (anziché 4)	1
Sequestro di liquidi (stimando sottraendo al volume di liquidi infusi l'output urinario e le perdite del sondino nasogastrico)	>4 litri (anziché 6)	1
Punteggio 0-2 pancreatite lieve (mild pancreatitis) Punteggio ≥ 3 pancreatite grave (severe pancreatitis)		

Pancreatite acuta biliare, punteggio di Gravità di Imrie (Glasgow) modificato, 1981 (13).

Parametri valutati nelle prime 48 ore del ricovero:	Valore	Punteggio
Globuli bianchi	>15000/mm <sup>3</sup>	1
Glicemia	>180 mg/dl in assenza di diabete	1
LDH	>600 UI/L	1
Transaminasi (GOT-GPT)	>200 UI/L	1
BUN (azoto ureico)	>45 mg/dl non rispondente alla terapia infusioneale	1
Calcemia	<8 mg/dl	1
PaO <sub>2</sub>	<60 mmHg	1
Albumina serica	<3.2 g/dl	1
Punteggio 0-2 pancreatite lieve (mild pancreatitis) Punteggio ≥ 3 pancreatite grave (severe pancreatitis)		

I punteggi dell'*Acute Physiology and Chronich Health Evaluation* (APACHE) II, i quali si basano sull'età del paziente su indici di patologia cronica e su parametri fisiologici, possono essere calcolati in qualsiasi momento dopo il ricovero, possono essere costantemente aggiornati nel corso della malattia e hanno un potere predittivo superiore agli indici di Ranson e Imrie/Glasgow (14). In ogni caso la complessità del calcolo richiesto per la determinazione dei punteggi APACHE II limita la loro applicabilità nella pratica clinica e ne preclude l'uso routinario al di fuori delle unità intensive.

<b>Sistema Apache II (parametri presi in considerazione)</b>	
Temperatura	Sodiemia
PA media	Potassiemia
Frequenza respiratoria	Creatininemia
Frequenza cardiaca	Ht (%)
pO <sub>2</sub> (mmHg)	Leucocitosi
Ph arterioso	Glasgow coma score
APACHE II score > 8 a rischio di evoluzione severa (N.B. Score estremamente complesso)	

In definitiva è necessario un approccio tridimensionale per predire l'esito di una pancreatite acuta che combina i fattori di rischio del paziente (età, comorbidità, indice di massa corporea), la stratificazione del rischio clinico (SIRS persistente) e il monitoraggio della risposta al trattamento (SIRS persistente, BUN, creatinina).

## Imaging

L'indicazione per un'iniziale valutazione con TC addominale nella pancreatite acuta sono: 1) incertezza diagnostica; 2) conferma della severità basata sui fattori predittivi clinici di pancreatite acuta severa; 3) mancata risposta alla terapia conservativa in un quadro di deterioramento clinico. Il timing ottimale per la TC è di almeno 72-96 ore dall'esordio dei sintomi, in quanto l'estensione della necrosi pancreatica e peripancreatica può diventare manifesta solo dopo tale intervallo di tempo (15). Un uso inappropriato della TC addominale può prolungare il tempo di ricovero ed esporre il paziente al rischio di nefropatia da contrasto (16). La TC addominale di follow-up nella pancreatite acuta è indicata quando non si verifica un miglioramento clinico, in caso di deterioramento clinico o quando si prende in considerazione un intervento terapeutico. Il CT severity index di Balthazar è basato sui riscontri ottenuti alle scansioni TAC: è stato dimostrato che un indice TC di gravità superiore a 5 comporta un tasso di mortalità otto volte più alto rispetto a un indice TC inferiore a 5 (17).

Pancreatite acuta: CT severity index di Balthazar		
Grado TAC	Caratteristiche	Punteggio
A	Pancreas normale	0
B	Ingrandimento del pancreas (focale o diffuso)	1
C	Infiammazione del grasso peripancreatico associata ad infiammazione del pancreas	2
D	Singola raccolta fluida peripancreatica	3
E	Due o più raccolte fluide e/o aria retroperitoneale	4
NECROSI PANCREATICA (% del pancreas)		punteggio
0	0	
<30%	2	
30-50%	4	
>50%	6	
CT SEVERITY INDEX = punteggio del grado TAC + punteggio necrosi pancreatica		
Grado D-E mortalità 14% morbidità 54%		
Grado A-B-C mortalità 0% morbidità 4%		

## Terapia idratante

La terapia idratante con Ringer lattato con idratazione aggressiva sino a 250-500 ml/ora, in assenza di complicanze cardiovascolari e renali per le prime 12-24 ore al massimo, sembra essere di fondamentale importanza per diminuire l'evoluzione verso le forme severe (18).

## Trattamento in terapia intensiva

I pazienti con pancreatite acuta severa secondo la classificazione rivista di Atlanta (persistente insufficienza d'organo) devono essere ricoverati in un reparto di terapia intensiva. La gestione del paziente in un centro specialistico è necessaria per i pazienti con pancreatite acuta severa e per quelli che richiedono interventi chirurgici o procedure di radiologia interventistica o procedure endoscopiche. La terapia idratante aggressiva nelle prime 24 ore è associata ad una minore incidenza di SIRS persistente e ad insufficienza d'organo. La sindrome compartimentale addominale è definita da una pressione intra-addominale  $>20$  mmHg, la quale è associata ad un'insufficienza d'organo di nuova insorgenza. Il trattamento medico della sindrome compartimentale addominale deve mirare a tre obiettivi:

1. Volume dei visceri cavi: sondino nasogastrico, procinetici, sonda rettale, se necessario decompressione endoscopica;
2. Fluidi intra/extra vascolari: resuscitazione con liquidi al bisogno, se sovraccarico di volume possono essere utilizzati i diuretici o l'ultrafiltrazione;
3. Espansione della parete addominale: analgesia adeguata e sedazione per ridurre il tono muscolare addominale, se necessario blocco neuromuscolare.

Il trattamento invasivo per la sindrome compartimentale acuta nella pancreatite acuta deve essere preso in considerazione solo dopo una valutazione multidisciplinare in pazienti con una persistente pressione intra-addominale  $>25$  mmHg, con insufficienza d'organo di nuova insorgenza refrattaria alla terapia medica e alla decompressione nasogastrica e rettale. Il trattamento invasivo include il drenaggio percutaneo dell'ascite, la laparostomia mediana, la laparostomia bilaterale sottocostale o la fasciotomia della linea alba sottocutanea. Sebbene la necessità di decompressione per sindrome compartimentale acuta nella pancreatite acuta sia un evento raro, può rivelarsi una manovra salva-vita (19).

## Prevenzione delle complicanze infettive

La profilassi antibiotica endovenosa non è raccomandata per la prevenzione delle complicanze infettive nella pancreatite acuta. La terapia antibiotica endovenosa deve essere somministrata in caso di sospetta o documentata necrosi pancreatica infetta (20). La decontaminazione selettiva intestinale in alcuni casi si è dimostrata utile, ma sono necessari ulteriori studi per un'eventuale conferma (21). La profilassi con probiotici non è raccomandata per la prevenzione delle complicanze infettive nella pancreatite acuta (22).

## Supporto nutrizionale

L'alimentazione orale nella pancreatite lieve può essere ripresa una volta che il dolore addominale è regredito e i markers infiammatori sono in miglioramento (23). La nutrizione enterale dovrebbe essere l'approccio terapeutico di scelta nei pazienti con pancreatite acuta severa che richiedono un supporto nutrizionale (24). La nutrizione parenterale può essere somministrata nella pancreatite acuta come terapia di seconda linea, se l'alimentazione enterale con sondino naso-digiunale non è tollerata o nei casi che non raggiungono un supporto calorico adeguato (24).

## Trattamento delle vie biliari

La CPRE (colangiopancreatografia retrograde endoscopica) non è indicata nella pancreatite acuta lieve senza segni di colangite e neppure nella pancreatite severa senza segni di colangite. La CPRE in urgenza (entro le 24 ore) è indicata esclusivamente nella pancreatite acuta con segni di colangite o in presenza di ostruzione biliare (25). In caso di sospetto di litiasi della via biliare principale, esami non invasivi come la colangio-RMN o l'ecoendoscopia devono essere preferiti alla CPRE, la quale deve essere considerata un esame di tipo terapeutico con possibili

gravi complicanze (perforazione, emorragia, aggravamento della pancreatite)(25). Va comunque ricordato che manca la possibilità di eseguire in urgenza una colangio-RMN oppure un'ecoendoscopia nella maggior parte degli ospedali. L'ecoendoscopia si è dimostrata più sensibile della colangio-RMN per identificare calcoli di piccole dimensioni (<5mm), che causano notoriamente pancreatite acuta (26).

## Indicazioni all'intervento chirurgico nella pancreatite acuta

Le principali indicazioni per le procedure interventistiche nella pancreatite acuta necrotica (siano esse di tipo radiologico, endoscopico o chirurgico) sono date dal sospetto clinico di necrosi pancreatica infetta con deterioramento clinico (meglio se walled-off dopo almeno 4 settimane) o dal peggioramento dell'insufficienza d'organo anche in assenza di sospetto di infezione della necrosi. Indicazioni meno comuni in caso di necrosi pancreatica sterile sono: 1) sindrome compartimentale addominale; 2) ischemia intestinale; 3) sanguinamento enterico acuto; 4) ostruzione gastrica, intestinale o biliare dovuta all'effetto massa della necrosi pancreatica. La necrosi pancreatica infetta si manifesta con segni clinici (febbre persistente, incremento dei markers infiammatori) e segni radiologici (gas nelle raccolte peripancreatiche). È stato proposto di eseguire un agoaspirato percutaneo della necrosi pancreatica per confermare l'infezione, ma tale metodica è gravata da 12-25% di falsi negativi (27) e non viene utilizzata di routine, ma solo in casi selezionati. Una piccola percentuale di pazienti con necrosi pancreatica infetta che rimane clinicamente stabile può essere trattata solo con terapia antibiotica, senza necessità di drenaggio percutaneo o di intervento di necrosectomia (28).

## Timing dell'intervento nella pancreatite necrotica

Nei pazienti con infezione della necrosi pancreatica documentata o sospetta, la procedura invasiva (drenaggio percutaneo, drenaggio transluminale endoscopico, necrosectomia con tecnica open o con tecnica mininvasiva) dovrebbe essere eseguita, se possibile, almeno dopo 4 settimane dalla presentazione, per permettere alla raccolta di diventare "walled-off", ovvero capsulata (29). Indipendentemente dalla presenza di necrosi, i pazienti con una situazione catastrofica intraddominale (sindrome compartimentale, emorragia, perforazione) richiedono un intervento immediato.

## Strategie di intervento nella pancreatite necrotica

La strategia di intervento ottimale per i pazienti con sospetta o confermata pancreatite con necrosi infetta è un iniziale drenaggio percutaneo radio-guidato o un drenaggio endoscopico transluminale, seguito, se necessario, da necrosectomia endoscopica o chirurgica. Solo il drenaggio percutaneo può prevenire il 23-50% degli interventi di necrosectomia (30).

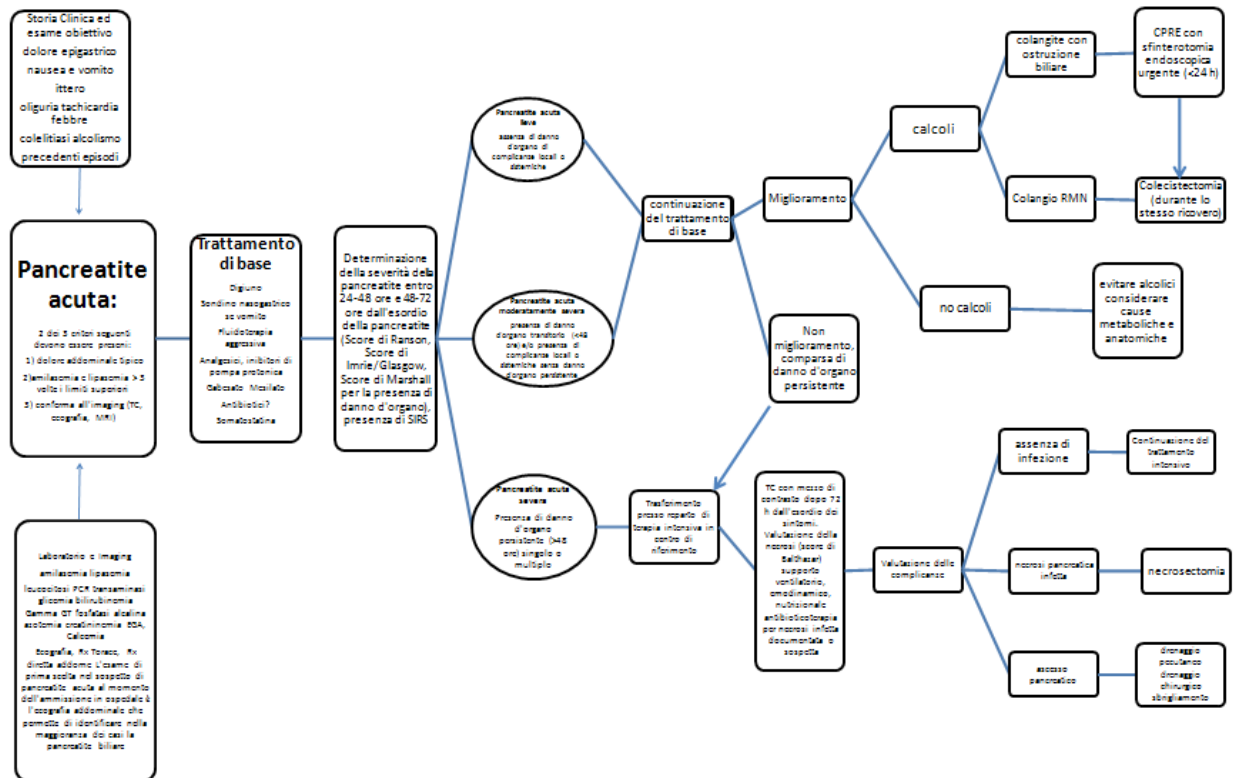
## Timing della colecistectomia

La colecistectomia, durante lo stesso ricovero per pancreatite acuta lieve, è sicura e raccomandata. A distanza dall'evento della pancreatite è associata ad un rischio incrementato di pancreatite biliare ricorrente (31). La colecistectomia dovrebbe essere dilazionata nei pazienti con raccolte peripancreatiche fino a che queste non siano regredite oppure non siano stabilizzate (almeno 6 settimane) (32). In caso di pazienti ad alto rischio l'esecuzione della sfinterotomia biliare (senza colecistectomia) è in grado di ridurre drasticamente le recidive peripancreatiche, pur rimanendo un certo rischio di complicanze biliari, quali la colecistite o la colangite (31).

## Conclusioni

La pancreatite acuta è una malattia frequente e potenzialmente pericolosa per la vita. Sono stati sviluppati numerosi sistemi di scoring clinici prognostici e strumenti che permettono di discriminare tra pancreatite acuta di grado lieve, moderato e severo, ma essi presentano tutt'ora alcune difficoltà gestionali. La terapia è attualmente per lo più sintomatica con fluidi, la gestione del dolore e l'alimentazione per via orale precoce. Tuttavia, la maggior parte di questi approcci terapeutici non sono ben definiti. Un'aggressiva *fluid therapy* rimane una pietra miliare di gestione precoce di pancreatite acuta. Non vi è alcun ruolo per la profilassi antibiotica nella gestione della fase iniziale di pancreatite acuta, mentre la nutrizione enterale è in grado di ridurre la mortalità, le infezioni sistemiche,

e l'insufficienza multiorgano rispetto alla nutrizione parenterale. La CPRE immediata è indicata solo nei pazienti con pancreatite biliare con ostruzione del dotto biliare comune e colangite. Questa tipologia di valutazione e di trattamento della Pancreatite Acuta ha contribuito ad un miglioramento della prognosi, ma ulteriori studi sono ancora necessari per far fronte all'elevata mortalità in questa malattia.



**Fig. 1.** Flow Chart sulla Pancreatite: linee guida dell'Usl Umbria 1

## Bibliografia

- Tenner S, Baillie J, De Witt J. Swaroop Vege American college of gastroenterology guideline. Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1440-1415.
- IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. *Pancreatology* 2013; 13:e1-e15.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012. Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-111.
- Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128:586-90.
- Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterology* 2006; 101:2379-400.
- Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:423-31.
- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:612-9.
- Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuijnman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology* 2010:222-8.

- Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:738-44.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score. A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med* 1995; 23:1638-52.
- Ranson JH. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69.
- Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189:654.
- Osborne DH, Imrie CW, Carter DC. Biliary surgery in the same admission for the gallstone-associated acute pancreatitis. *Br J Surg* 1981; 68:758.
- Larvin N, McMahon MJ. Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 334:201.
- Balthazar EJ, Robinson DI, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis. Value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174:331-6.
- Fresler F, FriedenberG F, Krevsky B, Friedel D, Braitman LE. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequent unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci* 2003; 325:251-5.
- Balthazar EJ. Acute pancreatitis. Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223:603.
- Wu Bu, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:710-7.
- Mentula P, Hieno P, Kempainen E, Puolakkainen P, Leppaniemi A. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 2010; 145:764-9.
- Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:279-84.
- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222:57e65.
- Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van GH, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371:651e9.
- Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery. A randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26:758e63.
- Petrov MS, Loveday BP, Pylpchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96:1243e52.
- Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5:CD009779.
- Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005; 54:271e5.
- Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis. Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247:294e9.
- Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed AU, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1254-6.
- Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007; 142:1194e201.
- Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257:737-50.
- Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, Van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. A systematic review. *Ann Surg* 2012; 255:860e6.
- Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004; 239:741-9.