

Manejo quirúrgico de la necrosis pancreática infectada. Serie de casos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia, 2014-2021

Surgical Management of Infected Pancreatic Necrosis. Case Series in a Quaternary Care Hospital in Bogotá, Colombia, 2014-2021

Carlos Eduardo Rey-Chaves^{1*},  Alberto Ricaurte²,  Mónica Gómez³,  Pablo González⁴,  Felipe Castillo⁵ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Rey-Chaves CE, Ricaurte A, Gómez M, González P, Castillo F. Manejo quirúrgico de la necrosis pancreática infectada. Serie de casos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia, 2014-2021. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;37(1):58-65. <https://doi.org/10.22516/25007440.778>

¹ Médico General, Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

² Cirujano General, Universidad el Rosario. Grupo de Pared Abdominal y Cirugía Laparoscópica, Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

³ Médico General, Universidad el Rosario. Residente de Cirugía General, Universidad el Rosario. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico General, Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

⁵ Estudiante de Medicina. Universidad el Rosario. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Carlos Eduardo Rey-Chaves. carlosrey991@gmail.com

Fecha recibido: 12/05/2021

Fecha aceptado: 14/09/2021



Resumen

Introducción: la pancreatitis es una patología frecuente en nuestro medio, mayormente relacionada con la patología biliar benigna. Esta puede progresar a formas severas en 10 %-15 % de los casos, en donde el tejido pancreático se necrosa y forma grandes colecciones, con riesgo de infección. En Colombia no conocemos los datos epidemiológicos acerca de la incidencia de este tipo de complicaciones, ni del manejo de las mismas. **Objetivo:** este estudio tiene como objetivo estudiar la prevalencia de la necrosis pancreática infectada y describir los casos identificados en un hospital de alto nivel de complejidad entre 2014 y 2021. **Métodos:** estudio observacional de corte transversal. Se analizaron los registros de pacientes diagnosticados con pancreatitis en segunda etapa. Se estudiaron aquellos casos que presentaron necrosis pancreática infectada y se sometieron a desbridamiento más drenaje quirúrgico por vía laparoscópica y abierta en el Hospital Universitario Mayor Méderi de Bogotá, Colombia, entre enero de 2014 y enero de 2021. Se realizó un muestreo por conveniencia, sin cálculo de tamaño de muestra. Se recolectaron variables demográficas y clínicas de los pacientes. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables obtenidas en Excel. Las variables cualitativas se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas; mientras que las cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión en función de su distribución. **Resultados:** se analizaron 1020 episodios de pancreatitis y se evidenció necrosis pancreática en 30 pacientes, es decir, una prevalencia de período de 2,9 %. De los pacientes, 83 % (n = 25) se llevó a drenajes por vía abierta, con un 48 % (n = 12) de mortalidad. En relación con el manejo por vía laparoscópica, la reducción en la falla orgánica posoperatoria fue de 40 % (n = 2), con un 30 % menos de duración en la estancia hospitalaria, comparado con la vía abierta. Aquellos pacientes que presentaron un nivel de procalcitonina (PCT) menor de 1,8 ng/mL tuvieron menos mortalidad. **Conclusiones:** el abordaje laparoscópico muestra resultados prometedores en cuanto a la morbilidad y mortalidad final observada.

Palabras clave

Pancreatitis, laparoscopia, procalcitonina, necrosis, APACHE.

INTRODUCCIÓN

El término pancreatitis se ha tratado de definir en múltiples ocasiones a lo largo de los años, sin embargo, en el 2013 se definió como “un proceso agudo del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de enzimas pancreáticas,

con lesión tisular y respuesta inflamatoria local con compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes”⁽¹⁾. Datos en Estados Unidos reportan más de 300 000 ingresos al año por esta patología. En aquellos clasificados como leves, la mortalidad no supera el 1 %, cifra que puede incrementarse en hasta 30 % en los casos graves. La morta-

Abstract

Introduction: Pancreatitis is a frequent pathology in our environment, mostly related to benign biliary pathology. It can progress to severe forms in 10-15% of cases, where the pancreatic tissue becomes necrotic and forms large collections with risk of infection. We do not have epidemiological data about the incidence or management of this complication in Colombia. **Aim:** This study aims to study the prevalence of infected pancreatic necrosis and describe the cases identified in a quaternary care hospital between 2014 and 2021.

Materials and methods: A cross-sectional observational study. We analyzed records of patients diagnosed with stage 2 pancreatitis. Those cases with infected pancreatic necrosis that underwent debridement plus laparoscopic and open surgical drainage at Hospital Universitario Mayor Méderi in Bogotá, Colombia, between January 2014 and January 2021 were studied. A convenience sampling was carried out without calculating the sample size. We collected the patients' demographic and clinical variables, performing a descriptive statistical analysis in Excel. Qualitative variables were described through absolute and relative frequencies, while quantitative ones were expressed through measures of central tendency and dispersion based on their distribution.

Results: We analyzed 1020 episodes of pancreatitis, finding pancreatic necrosis in 30 patients, i.e., a period prevalence of 2.9%. Of the patients, 83% ($n = 25$) underwent open drainage, with 48% ($n = 12$) mortality. About laparoscopic management, the reduction in postoperative organ failure was 40% ($n = 2$), with a 30% shorter hospital stay than the open drainage approach. Those patients with a level of procalcitonin (PCT) lower than 1.8 ng/mL had less mortality. **Conclusions:** The laparoscopic approach shows promising results regarding final morbidity and mortality.

Keywords

Pancreatitis, laparoscopy, procalcitonin, necrosis, APACHE.

lidad en estos pacientes es, en mayor medida, consecuencia de la falla multiorgánica o de complicaciones relacionadas con el difícil control del proceso inflamatorio local⁽²⁾.

Resaltamos una de las complicaciones secundarias al proceso inflamatorio del páncreas: la necrosis pancreática infectada; la cual históricamente describe una mortalidad que puede llegar al 70 % con el manejo quirúrgico (vía abierta principalmente). Sin embargo, desde el advenimiento de los abordajes mínimamente invasivos (punción con aguja fina, drenaje percutáneo, drenaje endoscópico o drenaje quirúrgico por vía laparoscópica), esta cifra ha disminuido hasta un 30 %⁽³⁾.

En el 2013, un estudio comparó el manejo abierto con el laparoscópico para el desbridamiento de la necrosis pancreática infectada, y se evidenció una reducción en la tasa de complicaciones posoperatorias, con el manejo quirúrgico por vía laparoscópica de 63 % a 41 %. Asimismo, la falla orgánica posoperatoria también redujo sus tasas, de 54 % a 22 %. El requerimiento de unidad de cuidado intensivo (UCI) posoperatoria disminuyó de 54 % a 29 %, mientras que la incidencia de fístulas posoperatorias fue menor que en el manejo abierto, con una disminución del 36 % al 10 %⁽⁴⁾. En este mismo estudio se planteó el tiempo adecuado para el manejo quirúrgico por vía laparoscópica, y se evaluó un promedio de 30 días, con mejores resultados en términos de mortalidad y morbilidad luego del tiempo definido⁽⁴⁾.

Lo descrito anteriormente refleja los altos índices de morbilidad y mortalidad de esta patología, razón por la cual, en los últimos años se han propuesto estrategias para la pre-

dicción de complicaciones de la pancreatitis, como lo es la medición de procalcitonina sérica. En múltiples estudios se ha demostrado su utilidad a la hora de valorar a los pacientes con sospecha de complicaciones locales, como la necrosis pancreática infectada, y podría tener un valor predictor para considerar el inicio antibiótico, así como su pronóstico⁽⁵⁻⁸⁾.

Recientemente se ha propuesto que el manejo más seguro y con menos tasas de complicaciones posoperatorias debería ser el laparoscópico⁽⁵⁾; sin embargo, en Colombia no se tienen datos epidemiológicos de la incidencia de complicaciones luego de una pancreatitis, ni del manejo indicado para la necrosis pancreática infectada, aunque sí se cuentan con datos reportados en la literatura, en donde se expone la baja incidencia de las complicaciones, que en algunas series de casos llega hasta 8 %^(1,9). En los últimos años, en nuestra institución, el manejo laparoscópico de estas patologías ha venido en aumento, esto relacionado con un mayor entrenamiento del cirujano. En el presente estudio se describirá la experiencia en el manejo quirúrgico de la necrosis pancreática infectada en el Hospital Universitario Mayor Méderi en Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de serie de casos. Se realizó una revisión inicial de historia clínica de pacientes con diagnóstico de pancreatitis. Luego, en un segundo tiempo, se analizaron aquellos pacientes

sometidos a drenajes quirúrgicos de necrosis pancreática infectada entre 2014 y 2021; se excluyeron los pacientes con pancreatitis de origen diferente al biliar. No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, y se tomaron en cuenta todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Se recolectaron variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, imagenológicas y paraclínicas. Se llevó a cabo un análisis descriptivo: las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas se formularon con medidas de tendencia central y de dispersión en función de la normalidad.

Diagnóstico de la complicación

Aquellos pacientes que presentaron evolución tórpida después de las primeras 96 horas de manejo médico integral se tomaron como sospechosos para una posible complicación local de pancreatitis. Luego, con la realización de estudios de imagen (tomografía de abdomen, resonancia magnética de abdomen) se confirmó la presencia de complicaciones locales. Adicionalmente se tomaron como infectados aquellos pacientes que presentaron signos de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y evidencia radiológica de gas dentro de la colección; se configuró entonces el diagnóstico de necrosis pancreática infectada.

RESULTADOS

Un total de 1020 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda se analizaron entre 2014-2021. De estos se identificaron 33 pacientes que presentaron, como complicación mayor, necrosis pancreática infectada, y se llevaron a drenaje quirúrgico por el servicio de Cirugía General de la institución. Se excluyeron 3 pacientes, 2 de ellos por pancreatitis de origen traumático y 1 por pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia.

Se identificó una prevalencia de período de necrosis pancreática de 2,9 % en relación con todas las pancreatitis analizadas. En cuanto a la población con necrosis pancreática infectada, en su mayoría corresponde a individuos de sexo masculino (70 %; n = 21) y de edad promedio 56 años (Tabla 1). El 93 % de los pacientes se estudió, de forma prequirúrgica, con tomografía computada de abdomen con contraste. Se inició manejo antibiótico previo a cualquier intervención en el total de los pacientes, usando terapia antibiótica múltiple en el 53 % (Tabla 2). Es importante recalcar que en la UCI se inició, de forma profiláctica, antifúngicos en el 30% de los pacientes, siguiendo protocolos institucionales ajustados a escalas internacionales de predicción de riesgo para colonización fúngica (aislándose en 28 % de los pacientes). A la totalidad de la muestra que fue sometido a drenaje quirúrgico se le realizó cultivo de

la colección, aislándose en 33 % de las muestras evaluadas más de un germen, y fue negativo en 26 % de los casos (Tabla 3).

Tabla 1. Comorbilidades

Comorbilidades	N	%
Niega comorbilidades	13	34,2
Diabetes mellitus tipo 2	4	10,5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	10,5
Enfermedad renal crónica	0	0
Hipertensión arterial	7	18,4
Enfermedad coronaria	1	2,6
Inmunosupresión	1	2,6
Otras (enfermedad ácido péptica, hipotiroidismo)	8	21,05
Más de dos comorbilidades	7	23,3
Solo una comorbilidad	10	33,3

Tabla 2. Antibioticoterapia

Antibiótico	N	%
Meropenem	27	90
Ampicilina/sulbactam	3	10
Vancomicina	7	23,3
Caspofungina más fluconazol	9	30
Metronidazol	1	3,3
Monoterapia	14	46,6
Terapia múltiple	16	53,3

En términos de intervenciones invasivas para el manejo de la complicación se encontró que, en la totalidad de los casos, los pacientes se valoraron por radiología intervencionista para realizar intervenciones previas al manejo quirúrgico. El abordaje quirúrgico por vía abierta se evidenció en 83 % de los casos, mientras el 16 % de los casos se llevó a manejo por vía laparoscópica (Figura 1).

En relación con las complicaciones posoperatorias se identificó que el 73 % de los pacientes (n = 22) no presentó complicación alguna. Del 27 % de pacientes con complicaciones, la condición más frecuente fue la fistula pancreática.

Los desenlaces posoperatorios, como reintervenciones, estancia hospitalaria total y estancia hospitalaria posoperatoria en UCI, así como la mortalidad en aquellos pacientes

Tabla 3. Microorganismos aislados

Microorganismo	N	%
<i>E. coli</i>	6	20
<i>P. aeruginosa</i>	2	6,6
<i>K. pneumoniae</i>	6	20
<i>K. oxytoca</i>	2	6,6
<i>E. faecalis</i>	2	6,6
<i>E. faecium</i>	4	13,3
<i>E. casseliflavus</i>	1	3,3
<i>E. gallinarum</i>	1	3,3
<i>A. baumannii</i>	2	6,6
<i>S. anginosus</i>	1	3,3
<i>S. epidermidis</i>	1	3,3
<i>S. haemolyticus</i>	1	3,3
<i>C. freundii</i>	1	3,3
<i>K. ascorbata</i>	1	3,3
<i>Candida albicans</i>	4	13,3
<i>Candida glabrata</i>	3	10
<i>Candida tropicalis</i>	1	3
Polibacteriano	10	33,3
Bacteriano más fúngico	6	20
Monobacteriano	6	20
Negativo	8	26

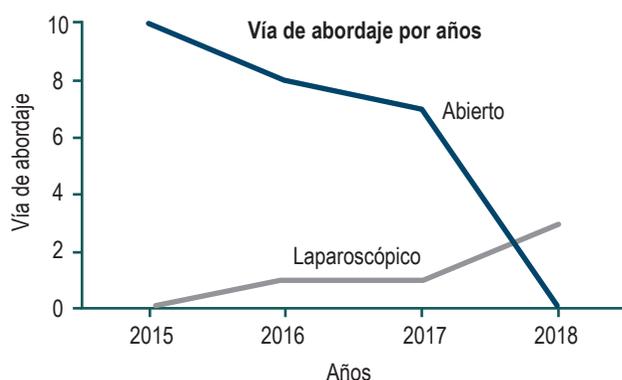


Figura 1. Vía de abordaje a través de los años.

sometidos al manejo quirúrgico por vía laparoscópica se describen en la **Tabla 4**.

Como parte de un análisis adicional se evaluó el uso de la procalcitonina. Pudimos observar que para valores < 1,8 ng/dL, la mortalidad fue del 8,33 (n = 1), comparado con valores > 1,8 ng/dL donde esta era del 60 % (n = 6). Su comportamiento se describe en la **Tabla 5**. Adicionalmente, dado que en Latinoamérica no contamos con datos estadísticos de esta patología, en la institución evaluamos la prevalencia de la necrosis pancreática infectada. En el período entre 2014-2021 se presentaron 1020 casos de pancreatitis (este dato podría estar sesgado debido a los registros de diagnóstico CIE-10 de la institución). De estos, 30 pacientes presentaron necrosis pancreática infectada como complicación mayor de la pancreatitis, lo que equivale al 2,9 % de prevalencia de período, lo cual no está lejos de lo descrito en la literatura, con un 1,2 %.

DISCUSIÓN

El manejo de las complicaciones agudas de la pancreatitis ha evolucionado constantemente desde hace aproximadamente 20 años. En un inicio, el manejo abierto era, quizás, la única vía de abordaje; la cual mostraba índices de morbilidad que oscilaban entre 43 %-89 % e índices de mortalidad que llegaban hasta el 39 %, en algunas series de casos. Sin embargo, recientemente, el manejo por medio de técnicas mínimamente invasivas ha venido en aumento, y mostró mejores resultados en términos de morbilidad y mortalidad, en comparación con el manejo abierto, como reintervenciones (34 % frente a 12 %), fistula pancreática (10 % frente a 7 %), mortalidad (18 % frente a 27 %) y estancia hospitalaria (40d frente a 49d), respectivamente, según lo reportado en la literatura⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

Adicionalmente, se ha propuesto el manejo “por pasos” de la necrosis pancreática infectada, el cual establece el cumplimiento de ciertas intervenciones, con el fin de diferir un procedimiento quirúrgico que podría agregar morbilidad e incluso mortalidad al paciente⁽³⁾. En algunas series de casos, el manejo mínimamente invasivo “por pasos” ha demostrado eficacia en cerca del 40 % de los pacientes manejados de esta forma, lo que reduce la necesidad del manejo quirúrgico⁽³⁾. El 100% de nuestra población se refirió con el servicio de radiología intervencionista o gastroenterología, para valorar la pertinencia de punción con aguja fina, drenaje percutáneo o drenaje endoscópico de la lesión pancreática (siguiendo el manejo “por pasos” de la necrosis pancreática infectada)⁽³⁾.

En 20 % de los casos, los pacientes primero se sometieron a drenajes percutáneos de la lesión y 3 % se llevó a punción con aguja fina, dado a dificultades técnicas del procedimiento percutáneo/endoscópico, el resto de nuestra pobla-

Tabla 4. Variables posoperatorias

Vía de abordaje	Mortalidad (n)	Estancia hospitalaria en promedio de días (n)	Estancia en unidad de cuidado intensivo POP en máximo de días	Reintervenciones (n)	Procalcitonina > 1,8
Abierto	25 (12)	2-132	0-65*	25 (19)	25 (8)
Laparoscópico	5 (0)	9-40	2-9	5 (0)	5 (2)

POP: posoperatorio. *Día 0 por mortalidad.

Tabla 5. Variables paraclínicas de los pacientes con necrosis pancreática infectada

Variable paraclínica	N	%
Leucocitos		
- < 4000	0	0
- 4001-10 000	11	36
- 10 001-15 000	7	23
- 15 001-18 000	5	16
- > 18 000	7	23
Bilirrubina		
- < 1,8	20	66
- 1,9-4,0	8	26
- > 4,9	2	6,6
Fosfatasa alcalina		
- < 150	16	53
- 150-300	19	33
- > 300	4	13
Procalcitonina		
- < 1,8	12	40
- > 1,8	10	33
No se tomó	8	26

ción requirió el manejo quirúrgico. Lo anterior permite evidenciar que en el 23 % (n = 7) de nuestros pacientes fue efectivo el manejo percutáneo, y evitó un eventual procedimiento quirúrgico, no muy lejos de lo reportado en la literatura, con un 35 %-40 %⁽³⁾.

Ahora bien, en términos quirúrgicos, el abordaje laparoscópico ha tenido avances significativos en los últimos años, en principio, por un mayor entrenamiento del cirujano (**Figura 1**), esto se traduce en un mejor aprovechamiento del abordaje. La evidencia en la literatura mundial reporta mejores resultados, como estancia en UCI posoperatoria, mortalidad, reintervenciones y complicaciones, como fístula pancreática y enterocutánea. En nuestro estudio

evidenciamos que el manejo laparoscópico presentó 0 % de mortalidad, con una media de seguimiento a 1 año, resultados similares a lo reportado en la literatura, los cuales se reportan para abordajes mínimamente invasivos del 9 %^(1,3,9,10), comparado con el manejo por vía abierta, en el que observamos una tasa del 48 % (resultados comparables a lo documentado en la literatura de 45 %-50 %) ^(4,9,11).

En términos de la falla orgánica posoperatoria podemos evidenciar que el manejo laparoscópico en la población disminuyó cerca de 40 % del día 1 al día 2, y 20 % del día 2 al día 3. Estos resultados no se evidencian en ningún estudio evaluado en la bibliografía; sin embargo, en una serie de casos se evaluó la falla orgánica *de novo* posoperatoria, la cual en pacientes con abordajes mínimamente invasivos disminuye en cerca del 25 %⁽³⁾.

Adicionalmente observamos que en la mayoría de nuestros pacientes (73 %), la procalcitonina (PCT) se usó como marcador de infección previo a la toma de estudios de imagen. Establecimos un punto de corte (tomado de estudios previos)^(5,6,8,12) de 1,8 ng/mL y, dado los avances recientes con la PCT como biomarcador útil para el inicio de antibiótico en pancreatitis, quisimos observar su comportamiento en comparación con el *computed tomography severity index* (CTSI) y la mortalidad. Se encontró que la PCT > 1,8 ng/mL se relacionó con un CTSI mayor. En términos de mortalidad encontramos que una PCT < 1,8 ng/mL se asoció con menores índices de mortalidad (de 12 pacientes con PCT < 1,8 ng/mL, 11 no presentaron mortalidad). Lo anterior podría reflejar una posible relación entre la elevación de la procalcitonina y el estado inflamatorio pancreático.

En términos microbiológicos, los pacientes tuvieron un comportamiento polimicrobiano, con una predisposición a la colonización por enterobacterias, lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura^(7,13,14). Con respecto al uso de antibióticos existe una tendencia al uso de carbapenémicos, más exactamente al meropenem, como se describe en las guías internacionales y los estudios recientes. Estos indican que su uso, o el de ertapenem, tiene resultados favorables para el control de estas infecciones^(5,7,8,14-41).

Dado lo anterior, según lo observado en nuestros resultados, y teniendo en cuenta lo reportado en la literatura mundial, el abordaje mínimamente invasivo de tipo laparoscópico muestra resultados prometedores, dado que reduce, en términos considerables, la morbimortalidad de nuestros pacientes y los costos hospitalarios, debido a una disminución de la estancia hospitalaria general y en UCI. Sin embargo, estos resultados dependen de múltiples factores adicionales, como la edad del paciente, las comorbilidades y el entrenamiento del cirujano, lo cual no es valorable en el presente estudio dada la naturaleza observacional del mismo.

Lo observado en el comportamiento de la procalcitonina es prometedor. Recientemente, estudios en Reino Unido, como el PROCAP, tratan de establecer una relación entre la PCT y el inicio de antibioticoterapia en la pancreatitis^(7,17-25,42-45). Si bien ningún estudio revela adecuadamente una capacidad de predicción de la procalcitonina en esta patología^(5,7,8,16,26-41), en nuestro estudio podemos evidenciar una tendencia de este marcador como predictor de mortalidad, sin embargo, más estudios prospectivos se necesitan para confirmar esta hipótesis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La naturaleza observacional y retrospectiva impide la formulación de hipótesis con poder estadístico; sin embargo, basado en el comportamiento observacional de los resulta-

dos invita a generar hipótesis, las cuales se podrán usar en estudios prospectivos, que permitan confirmar lo evaluado en esta serie de casos.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la necrosis pancreática infectada continúa siendo una patología de difícil manejo médico quirúrgico y un reto para el cirujano. El manejo por pasos y mínimamente invasivo debe ser de elección, siempre intentando evitar un procedimiento quirúrgico que, en caso de ser necesario, debería abordarse por vía laparoscópica, dado que presenta mejores resultados en términos de mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria general y en UCI. La procalcitonina podría ser un biomarcador útil para la predicción de complicaciones o mortalidad en estos pacientes, sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Al servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Mayor Méderi.

REFERENCIAS

1. Senthil Kumar P, Ravichandran P, Jeswanth S. Case matched comparison study of the necrosectomy by retroperitoneal approach with transperitoneal approach for necrotizing pancreatitis in patients with CT severity score of 7 and above. *Int J Surg*. 2012;10(10):S87-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.09.027>
2. Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, et al. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2256-70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2256>
3. Li A, Cao F, Li J, Fang Y, Wang X, Liu D, et al. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study. *Pancreatology*. 2016;16(4):508-14. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.014>
4. Tu Y, Jiao H, Tan X, Sun L, Zhang W. Laparotomy versus retroperitoneal laparoscopy in debridement and drainage of retroperitoneal infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Surg Endosc*. 2013;27(11):4217-23. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3026-0>
5. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1)
6. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery*. 2009;146(1):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.02.013>
7. Chen HZ, Ji L, Li L, Wang G, Bai XW, Cheng CD, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7487. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007487>
8. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Procalcitonin to guide antibiotic stewardship in intensive care - Authors' reply. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):889-90. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30210-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30210-9)

9. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg Clin North Am.* 2013;93(3):549-62. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.02.012>
10. Wroński M, Cebulski W, Witkowski B, Jankowski M, Kluciński A, Krasnodębski IW, et al. Comparison between minimally invasive and open surgical treatment in necrotizing pancreatitis. *J Surg Res.* 2017;210:22-31. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.10.022>
11. Olakowski M, Dranka-Bojarowska D, Szlachta-Światkowska E, Lekstan A, Lampe P. Management of necrotizing pancreatitis: Flexible approach depending on intra-operative assessment of necrosis. *Acta Chir Belg.* 2006;106(2):172-6. <https://doi.org/10.1080/00015458.2006.11679865>
12. Schwender BJ, Gordon SR, Gardner TB. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2015;44(5):805-7. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000334>
13. Götzinger P, Sautner T, Kriwanek S, Beckerhinn P, Barlan M, Armbruster C, et al. Surgical treatment for severe acute pancreatitis: Extent and surgical control of necrosis determine outcome. *World J Surg.* 2002;26(4):474-8. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0252-8>
14. van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2014;155(3):442-8. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.10.001>
15. Mowbray NG, Ben-Ismael B, Hammada M, Shingler G, Al-Sarireh B. The microbiology of infected pancreatic necrosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(5):456-60. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.08.007>
16. De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: Data from the epic II study. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(4):394-8. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.228>
17. Mourad MM, Evans RPT, Kalidindi V, Navaratnam R, Dvorkin L, Bramhall SR. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: Endless debate. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):107-12. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2016.0355>
18. John BJ, Swaminathan S, VenkataKrishnan L, Singh GS, Krishnaveni G, Mohandas N, et al. Management of infected pancreatic necrosis-the “step up” approach and minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy. *Indian J Surg.* 2015;77(1):125-7. <https://doi.org/10.1007/s12262-014-1197-0>
19. Wolbrink DRJ, Kolwijck E, Ten Oever J, Horvath KD, Bouwense SAW, Schouten JA. Management of infected pancreatic necrosis in the intensive care unit: A narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(1):18-25. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.017>
20. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology.* 2017;17(2):155-65. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>
21. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current concepts in severe acute and necrotizing pancreatitis: An evidence-based approach. *Gastroenterology.* 2019;156(7):1994-2007. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.269>
22. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1254-63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>
23. Petrov MS, Chong V, Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: Not necessarily a late event in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(27):3173-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i27.3173>
24. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96(3):267-73. <https://doi.org/10.1002/bjs.6447>
25. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology.* 1992;103(6):1902-8. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91450-i](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91450-i)
26. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl 1):e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
27. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections: The ACTIVE trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):1981-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy827>
28. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819-27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
29. Maravi-Poma E, Gener J, Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Dominguez Munoz JE, et al. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: A prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med.* 2003;29(11):1974e80. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1956-z>

30. Akshintala VS, Saxena P, Zaheer A, Rana U, Hutfless SM, Lennon AM, et al. A comparative evaluation of outcomes of endoscopic versus percutaneous drainage for symptomatic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(6):921-8.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.032>
31. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144(2):333-40.e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.004.e2>
32. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847-856.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
33. Rodríguez 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(2):294-9.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815b6976>
34. Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmann F, Strobel O, Schneider L, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg.* 2010;200(1):111-7.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.019>
35. Moka P, Goswami P, Kapil A, Xess I, Sreenivas V, Saraya A. Impact of antibiotic-resistant bacterial and fungal infections in outcome of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2018;47(4):489-94.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001019>
36. Da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, et al. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 2014;101(1):e65-79. <https://doi.org/10.1002/bjs.9346>
37. Easler JJ, Zureikat A, Papachristou GI. An update on minimally invasive therapies for pancreatic necrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(6):745-53.
<https://doi.org/10.1586/egh.12.48>
38. Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB.* 2003;5(2):69-85.
<https://doi.org/10.1080/13651820310001108>
39. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotizing pancreatitis (TENSION trial): Design and rationale of a randomized controlled multicenter trial [ISRCTN09786711]. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:161.
<https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-161>
40. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
41. Sing VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteles KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1247-51.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.012>
42. Baronia AK, Azim A, Ahmed A, Gurjar M, Marak RS, Yadav R, et al. Invasive candidiasis in severe acute pancreatitis: Experience from a tertiary care teaching hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(1):40-5.
<https://doi.org/10.4103/0972-5229.198325>
43. Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis e impact on organ failure and mortality. *Pancreatology.* 2014;14(6):444-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.09.001>
44. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* 2007;245(5):674-83.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000250414.09255.84>
45. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-64.
<https://doi.org/10.1086/649554>