

SIRS como predictor de severidad en la pancreatitis aguda

Dres. Santiago Cubas*, Martín Varela†, Alejandro Noria‡, Sebastián Ibarra†, José Pablo Martínez§, Fabián González§, César Canessa¶

Resumen

Introducción: durante muchos años se han utilizado distintos scores clínicos, paraclínicos e imagenológicos con el fin de predecir la morbimortalidad en la pancreatitis aguda. Dichos scores han demostrado diversa utilidad, aunque la complejidad de los mismos a la hora de su implementación ha limitado su uso en la práctica clínica habitual.

Objetivo: establecer la relación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y su duración con la mortalidad y el desarrollo de complicaciones.

Material y método: se realizó un estudio multicéntrico, analítico y observacional de todos los pacientes con pancreatitis aguda (96) diagnosticados desde mayo de 2015 a mayo de 2016 en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (43,8%), en el Hospital de Clínicas (30,3%) y en el Hospital Español (21,9%).

Resultados: el 67% de las pancreatitis agudas se desarrollaron de forma leve, 25% de forma moderada y 8% de forma severa. El 42% tenía SIRS al momento del diagnóstico y 15% mantuvieron el SIRS por más de 48 horas. El SIRS mantenido se asoció significativamente con la existencia de necrosis pancreática, falla orgánica persistente, necesidad de cuidados intensivos, presencia de complicaciones locorreregionales, número aumentado de tomografías, severidad de la pancreatitis aguda y mortalidad. La mortalidad en pacientes con SIRS transitorio fue nula y con SIRS mantenido de 27%.

Conclusión: el SIRS mantenido por más de 48 horas se asocia significativamente a todos los marcadores de severidad. Su ausencia o su presencia por menos de 48 horas no se asocian a mortalidad y las complicaciones locorreregionales son menores.

Palabras clave: PANCREATITIS AGUDA
SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Key words: ACUTE PANCREATITIS
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

* Prof. Adjunto de la Clínica Quirúrgica "B", Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

† Ex Residente del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.

‡ Asistente de la Cátedra de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina.

§ Residente de la Clínica Quirúrgica "B", Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

¶ Profesor de la Clínica Quirúrgica "B", Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Clínica Quirúrgica "B". Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

Departamento de Cirugía del Hospital Español. Montevideo, Uruguay.

Servicio de Cirugía del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. Santiago Cubas. Tulipanes 2825, barrio Los Olivos. Lote 29C. CP 11500. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: santicubas@gmail.com

Recibido: 8/5/17

Aprobado: 10/7/17

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad frecuente y motivo de consulta habitual en la puerta de emergencia. Su causa más común se vincula a la migración litiásica desde la vesícula biliar, conociéndose como pancreatitis biliar. Si bien suele presentar un curso leve y autolimitado, un porcentaje no despreciable puede desarrollar complicaciones locales o sistémicas con una morbimortalidad elevada⁽¹⁾.

La inflamación local en la PA se inicia con la destrucción de la célula acinar. Esta lleva a una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en algunos casos a la falla multiorgánica y muerte⁽²⁾.

Durante décadas se han desarrollado diversos scores intentando predecir el curso de la enfermedad utilizando parámetros clínicos, humorales o imagenológicos. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido usado universalmente. La debilidad fundamental radica en la aplicabilidad, ya que muchos de ellos resultan poco prácticos para el manejo clínico habitual⁽³⁾.

También fueron estudiados diferentes mediadores inflamatorios de forma aislada⁽⁴⁻⁶⁾; sin embargo, han habido pocos trabajos que valoren el rol del SIRS en la determinación de la severidad de la PA^(3,7-10).

El objetivo de este trabajo es valorar la relación entre el SIRS y su duración (transitoria o persistente) con las complicaciones locorregionales y sistémicas de la pancreatitis aguda.

Material y método

Estudio multicéntrico observacional y descriptivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda (CIE10 - K85) desde mayo de 2015 a mayo de 2016 en el Hospital de Clínicas, en el Hospital Español y en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Se recabó de forma prospectiva información vinculada a diagnóstico, imagenología, evolución clínica y tratamiento.

Se recabaron datos demográficos y de la cirugía: incidentes y complicaciones durante el acto quirúrgico. Del posoperatorio se registró: estadía hospitalaria, complicaciones, reintervenciones y reingresos. Se recabaron datos demográficos y clínicos (incidentes perioperatorios y complicaciones posoperatorias) de los pacientes. La efectividad del procedimiento fue analizada en términos de morbimortalidad, tasa de reintervenciones y reingresos.

El diagnóstico de PA se realizó con dos de los siguientes criterios: dolor característico en hemiabdomen superior y vómitos, amilasemia elevada tres veces sobre lo normal y evidencia imagenológica de pancreatitis por tomografía computada (TC) o ecografía.

Tabla 1. Criterios de SIRS.

Temperatura: >38 °C o <36 °C
Frecuencia respiratoria: > 20 rpm o PaCo2 < 32 mmHg
Frecuencia cardíaca: >90 cpm
Glóbulos blancos: >12.000/mm ³ o < 4.000/mm ³
Nota: se define SIRS por la presencia de dos o más de estos criterios

Se definió el SIRS como la presencia de dos o más de los criterios establecidos en la tabla 1. El mismo fue transitorio cuando duró menos de 48 horas y persistente cuando duró más de ese tiempo.

Se utilizaron definiciones y nomenclatura según la nueva clasificación de PA de 2012^(11,14). Se consideraron como principales marcadores de severidad la presencia de necrosis pancreática, la falla multiorgánica persistente, la presencia de complicaciones locorregionales y la mortalidad.

El análisis estadístico se realizó con el programa PSPP. Los datos se presentan con distribución de frecuencias y medidas de resumen. Para la comparación de variables se aplicó el test de chi cuadrado y el test de Fisher, según previo cálculo de frecuencias esperadas. El nivel de significación utilizado fue de 0,05.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Científica del Hospital de Clínicas y por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina.

Resultados

Demografía

Se incluyeron en el estudio 96 pacientes, 43 (45%) eran hombres; 42 pacientes (43,8%) del Hospital Central de las Fuerzas Armadas; 33 (30,3%) del Hospital de Clínicas y 21 (21,9%) del Hospital Español. El 45% de la serie (43 pacientes) presentaban un performance status de 0, el 25% de 1 y el 15% de 2. El 62,5% (60 pacientes) era ASA 2-3, según la Sociedad Americana de Anestesiología.

El 30% presentó sobrepeso.

Patología

La PA se ubicó en el quinto lugar como motivo de ingreso (31) por patología quirúrgica en el departamento de emergencia del Hospital de Clínicas. La apendicitis aguda (124), la colecistitis aguda (120), la colangitis aguda (66) y las heridas de arma de fuego (38) fueron las únicas patologías con mayor ingreso anual en ese mismo nosocomio.

Tabla 2. Relación entre la duración del SIRS y la mortalidad.

		Muerte		Total
		No	Sí	
SIRS	Sin	56	0	56
	Transitorio	25	0	25
	Persistente	11	4	15
Total		92	4	96

Del total de la muestra analizada, 83 pacientes (86,5%) presentaron una pancreatitis edematosa y 13 pacientes (13,5%) una pancreatitis necrotizante. El curso evolutivo en 64 casos (66,7%) se desarrolló de forma leve, en 24 casos (25%) moderada y en 8 casos (8,3%) severa.

La etiología más frecuente fue la litiásica, constituyendo el 75% (72 pacientes) de los casos. La siguió en frecuencia la etiología alcohólica (12,5%) y la PA poscolangiografía endoscópica retrógrada (3,1%). En el 5,2% de los casos existió otra causa (por ejemplo, hipertrigliceridemia). En cuatro pacientes (4,2%) no se pudo determinar correctamente la causa coexistiendo la litiasis vesicular con la ingesta excesiva de alcohol.

Al momento del diagnóstico, 15 pacientes (15,6%) eran colecistectomizados; 16 casos (16,7%) correspondieron a un cuadro de pancreatitis recurrente, y 80 casos (83,3%) a un primer episodio de PA.

Morbimortalidad

La mortalidad global a los 30 y 90 días fue de 4,2% y 5,2%, respectivamente; 33 pacientes (34,4%) presentaron alguna complicación locorregional correspondien-

do el 66,7% a una colección líquida aguda, 30,3% a necrosis pancreática aguda y 3,0% a una necrosis encapsulada. El 20% de las necrosis pancreáticas agudas se sobreinfectaron y su mortalidad fue de 100%.

No hubo mortalidad en el grupo de pacientes que se presentaron sin SIRS inicialmente o que tuvieron SIRS transitorio. La mortalidad para el grupo de pacientes con SIRS mantenido fue de 26,7% (tabla 2).

Cuarenta y tres pacientes (45%) desarrollaron al menos un marcador de severidad. El SIRS mantenido se asocia significativamente ($p < 0,001$) con todos los marcadores de severidad en la PA, como lo muestra la tabla 3.

De los 13 pacientes (13,5%) que presentaron una PA necrotizante la mayoría se presentó, al ingreso, con SIRS, y el 60% tuvo un SIRS persistente. Solo uno no presentó SIRS al momento de la consulta (7,6%).

Del subgrupo de pacientes con pancreatitis edematosa, 7,2% (6 de 83 pacientes) tuvieron un SIRS mantenido. Estos seis pacientes (100% del subgrupo) se presentaron con una colección líquida aguda como complicación locorregional.

El 100% de los pacientes que desarrollaron en la evolución falla orgánica persistente (principal elemento predictor de mortalidad en PA) se presentaron inicialmente con SIRS.

De los 33 pacientes que requirieron ingreso en CI/CTI, 31 presentaron SIRS en algún momento de la evolución (94%). Requirieron cuidados especiales el 100% de los pacientes que presentaron SIRS persistente, el 76% que presentó SIRS transitorio y el 4% que se presentó sin SIRS.

Treinta y tres pacientes (34,4% de la muestra) presentaron alguna complicación locorregional. Cuatro de ellos (12,1%) debutaron sin SIRS, 15 (45,4%) presentaron SIRS transitorio y 14 (42,4%) SIRS mantenido. La complicación más frecuente fue la colección líquida

Tabla 3. Relación univariada entre la duración del SIRS y distintos marcadores de severidad en 96 pacientes con PA.

Marcadores de severidad	Sin SIRS (n=56)	SIRS transitorio (≤ 48 h) (n=25)	SIRS mantenido (> 48 h) (n=15)	valor p
Mortalidad	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	< 0,001
Necrosis pancreática	1 (2%)	3 (12%)	9 (60%)	<0,001
Falla orgánica persistente	0 (0%)	1 (4%)	7 (47%)	< 0,001
Necesidad de CI/CTI	2 (4%)	16 (64%)	15 (100%)	<0,001
Complicaciones locorregionales	4 (7%)	15 (60%)	14 (93%)	<0,001
≥ 2 tomografías	1 (2%)	5 (20%)	11 (73%)	< 0,001
PA moderada o severa	3 (5%)	15 (60%)	14 (93%)	<0,001

aguda en 22 casos (66,7%). La figura 1 muestra la relación existente entre el SIRS, su duración y la existencia de una complicación locorregional.

Solo el 2% de los pacientes que no presentaron SIRS requirieron dos o más TC. En cambio, el 24% de los pacientes con SIRS transitorio y el 79% de los pacientes con SIRS mantenido requirieron dos o más TC.

El 93% (14 de 15 casos) de los pacientes con SIRS mantenido, 60% de los pacientes con SIRS transitorio y 5% sin SIRS presentaron una pancreatitis moderada o severa, según la clasificación de Atlanta modificada.

Discusión

La capacidad de identificar precozmente a aquellos pacientes con PA que tendrán una evolución tórpida y, en consecuencia, una mayor morbimortalidad es un desafío para la práctica clínica habitual. Los pacientes que se presentan con falla orgánica manifiesta al ingreso en el hospital, o en las primeras 24 horas, tienen un riesgo aumentado de falla orgánica persistente y muerte. Varios estudios coinciden en que la disfunción orgánica mantenida es variable independiente de severidad y principal predictor de mortalidad en la PA. Adicionalmente, el pronóstico es peor cuantos más sistemas orgánicos en falla presenta el paciente⁽⁷⁻⁹⁾.

El SIRS es la manifestación clínica de una respuesta inflamatoria a una serie de desencadenantes, tanto infecciosos como no infecciosos, y muchas veces precede a la falla orgánica. Si bien esta respuesta inflamatoria es inespecífica, el SIRS presente en el primer día de una PA tiene un valor predictivo positivo alto para predecir una pancreatitis grave (85%-100%), mientras que la ausencia de SIRS al ingreso presenta un valor predictivo negativo entre 98%-100%⁽⁷⁾. Se han publicado algunos estudios^(8,12,15) valorando la presencia de SIRS y su duración con la aparición de complicaciones y elementos de severidad en pacientes con PA.

Un estudio realizado por Wu BU⁽¹³⁾ y colaboradores recolectó datos de 17.992 pacientes de 212 hospitales con el objetivo de describir un score clínico precoz (BISAP) capaz de predecir la mortalidad de los pacientes con PA antes del desarrollo de falla orgánica. La precisión diagnóstica del score BISAP fue validada tomando en cuenta el APACHE II, con la ventaja de ser un score más sencillo y que puede tomarse en las primeras 24 horas del ingreso del paciente. El score BISAP tiene en cuenta el nitrógeno ureico en sangre mayor a 25 mg/dl (BUN), la alteración del sensorio (Impaired mental status), el SIRS, la edad mayor a 60 (Age) y la presencia o no de derrame pleural (Pleural effusion). Si la suma de estos parámetros es de dos puntos, la mortalidad era de 2%. Con más de dos puntos de BISAP la mortalidad

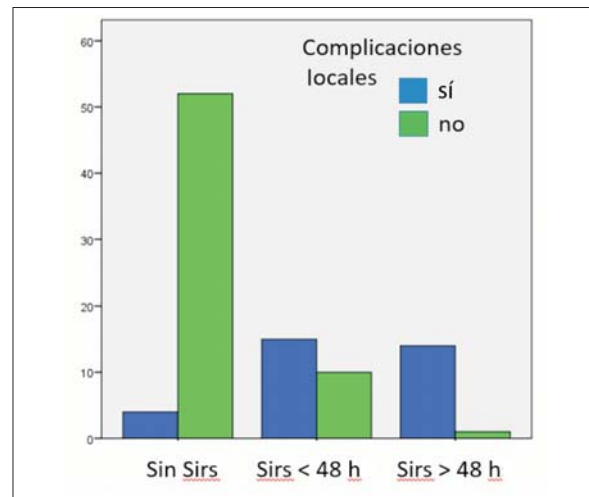


Figura 1. Relación entre la presencia de complicaciones locorregionales, la existencia de SIRS y su duración.

aumenta exponencialmente a 8%, 19% y 27% para un score de 3, 4 y 5, respectivamente.

Singh VK⁽³⁾ y colaboradores reclutaron a 252 pacientes con PA, comparando la presencia de varios elementos de severidad (falla orgánica persistente, necrosis pancreática, necesidad de CI/CTI y mortalidad) con la aparición de SIRS transitorio (<48 horas) y mantenido (>48 horas). Encuentran una diferencia significativa a favor del SIRS persistente como predictor de severidad en todas estas variables, hallazgo que también se ve reflejado en nuestro trabajo.

Mofidi R⁽⁷⁾ y colaboradores, en 759 pacientes con PA, describen una relación estadísticamente significativa entre SIRS > 48 horas, falla orgánica y mortalidad. La mortalidad de dicha serie es de 25,4% en el subgrupo de SIRS mantenido, 8% en el de SIRS transitorio y 0,7% en el grupo que no presentó SIRS. Nuestra serie presenta una mortalidad similar en el grupo de SIRS mantenido (27%), mientras que no hubo mortalidad en los otros dos subgrupos.

Buter A⁽⁸⁾ y colaboradores, en un estudio de 121 pacientes con PA, concluyen que disfunción orgánica y SIRS persistente (>48 horas) se asocian a un incremento en la mortalidad. El subgrupo de pacientes con SIRS mantenido tuvo una mortalidad de 37%. Los pacientes con falla orgánica transitoria mostraron un curso benigno en comparación con la falla orgánica de más de una semana. Sin embargo, no fue posible determinar si el SIRS precede a la falla orgánica temprana o es consecuencia de esta.

En el presente trabajo el SIRS mantenido se asoció significativamente con todas los elementos de severidad estudiados: mortalidad, presencia de necrosis pancreáti-

ca, falla orgánica persistente, necesidad de cuidados intensivos (CI o CTI), complicaciones locorregionales, número de tomografías y PA moderada o severa de acuerdo a la clasificación de Atlanta modificada. Estos resultados resaltan la importancia del SIRS como predictor precoz de complicaciones tanto locorregionales como sistémicas en la PA. Se destaca también la facilidad de su utilización, ya que se requiere únicamente de la clínica, el control de la temperatura y un hemograma (para determinar la leucocitosis). Estos resultados avalan científicamente y resaltan la importancia del examen clínico para adoptar una conducta, determinar el lugar de internación y pautar un tratamiento preciso.

Se destaca que de la muestra analizada hay 17% de PA recurrente. Como ya fue demostrado en trabajos anteriores⁽¹⁶⁾, el índice de recurrencia varía de acuerdo a la etiología constituyendo las PA alcohólicas las principales causas de recurrencia. En nuestra serie hay 12,5% de PA alcohólicas. Porcentaje bajo si se lo compara a series europeas en las que la proporción de PA alcohólicas es mayor. Sin embargo, el porcentaje de PA recurrente, tanto en nuestro trabajo como en las series europeas, es similar. Esto se debe principalmente a que las PA litíásicas, en nuestro medio, contribuyen en una mayor medida al número de PA recurrentes. El retraso de la colecistectomía, por distintas causas, es el principal elemento que aumenta el porcentaje de PA recurrentes litíásicas en nuestra serie.

Si bien este estudio se basa en una muestra pequeña que incluye PA de diferente etiología, presenta como principal fortaleza metodológica la recolección prospectiva de datos y el seguimiento de los pacientes a largo plazo.

Conclusión

Los resultados de este estudio demuestran que el SIRS mantenido durante más de 48 horas desde el inicio de una PA se asocia significativamente a todos los marcadores de severidad y a una mortalidad de 27%. La ausencia de SIRS o su remisión, dentro de ese lapso de tiempo, no se asoció a mortalidad y las complicaciones locorregionales fueron de menor entidad.

Agradecimientos

A los residentes de Cirugía Dr. Edwar Delgado y Dr. Patricio Vanerio, quienes contribuyeron a la recolección de datos.

A los Profs. Adjuntos de la Clínica Quirúrgica "B", Dres. Justino Zeballos, Fernando Bonilla y Nicolás Muniz, así como a los asistentes Dra. Noelia Brito y Sebastián Fraga, quienes apoyaron y respaldaron la concreción de este trabajo.

Abstract

Introduction: a number of different clinical, paraclinical and image scores have been used over the years to predict morbimortality in severe acute pancreatitis. These scores have evidenced different usefulness, although the fact that they are complex has resulted in limitations in their use in the regular clinical practice.

Objective: to determine the association of SIRS and its duration with mortality and the development of complications

Method: we conducted a multi-center, analytical and observational study of all patients with acute pancreatitis (96 patients) diagnosed at the Hospital Central de las Fuerzas Armadas (Armed Forces Central Hospital (43.8%), Clínicas Hospital (30.3%) and Hospital Español (21.9%).

Results: 67% of the cases with acute pancreatitis evidenced a mild evolution, 25% of them a moderate one and 8% of them a severe one. 42% of patients developed SIRS at the time of diagnosis, and 15% of patients evidenced continued SIRS 48 hours after. Continued SIRS was significantly associated to the existence of pancreatic necrosis, persistent organ failure, the need for intensive care, the development of locoregional complications, an increase in the number of CT, severity of acute pancreatitis and mortality. Mortality in patients with transient SIRS was null and in those with continued SIRS was 27%.

Conclusion: continued SIRS for over 48 hours is associated to all severity markers. Absence or presence of SIRS for at least 48 hours is not associated to mortality and locoregional complications are minor.

Resumo

Introdução: durante muitos anos se há utilizado distintos escores clínicos, de exames complementares e de imagenologia para predizer a morbimortalidade na pancreatite aguda. Esses escores mostraram ser úteis de diferentes maneiras, porém seu uso na prática clínica habitual está limitado pela complexidade dos mesmos.

Objetivo: estabelecer a relação da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e sua duração com a mortalidade e o aparecimento de complicações.

Material e método: realizou-se um estudo multicêntrico, analítico e observacional de todos os pacientes com pancreatite aguda (96 pacientes) diagnosticados no período maio de 2015 a maio de 2016 no Hospital Central de las Fuerzas Armadas (43,8%), no Hospital de Clínicas (30,3%), e no Hospital Español (21,9%).

Resultados: 67% das pancreatites agudas eram leves, 25% moderadas e 8% graves. 42% apresentaram SIRS no momento do diagnóstico e 15% durante mais

de 48 horas. O SIRS mais prolongado estava significativamente associado com a existência de necrose pancreática, falha orgânica persistente, necessidade de cuidados intensivos, presença de complicações loco-regionais, maior número de tomografias, gravidade da pancreatite aguda e mortalidade. A mortalidade em pacientes com SIRS transitório foi nula e com SIRS mais prolongado foi de 27%.

Conclusão: o SIRS durante mais de 48 horas está associado significativamente a todos os marcadores de gravidade. Sua ausência ou presença por menos de 48 horas não está associada a mortalidade e as complicações loco-regionais são menores.

Bibliografía

1. **Mofidi R, Patil PV, Suttie SA, Parks RW.** Risk assessment in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96(2):137-50.
2. **Bhatia M.** Inflammatory response on the pancreatic acinar cell injury. *Scand J Surg* 2005; 94(2):97-102.
3. **Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Mor-tele KJ, et al.** Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11):1247-51.
4. **Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J.** Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190(2):117-25.
5. **Andersson R, Andersson B, Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, Tingstedt B.** Acute pancreatitis—from cellular signalling to complicated clinical course. *HPB (Oxford)* 2007; 9(6):414-20.
6. **Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al.** Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5(2-3):132-44.
7. **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(6):738-44.
8. **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.
9. **Mofidi R, Lee AC, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW.** Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007; 31(10):2002-7.
10. **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.
11. **Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al; Acute 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.
12. **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.
13. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA.** The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57(12):1698-703.
14. **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.
15. **Isenmann R, Rau B, Beger HG.** Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22(3):274-8.
16. **Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI.** Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7):1096-103.