

NECROSIS PANCREÁTICA INFECTADA: TRATAMIENTO SOLO CON ANTIBIÓTICOS. ¿SERÍA EL PRIMER PASO DEL *STEP-UP APPROACH*?

JORGE A. OBEID, OSCAR D. BROSUTTI, EMILIO M. GARCIA CALCATERRA,
MARÍA S. CIAN, MAXIMILIANO F. GARCÍA

Servicio de Cirugía General, Hospital J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina

Dirección postal: Emilio M. García Calcaterra, Hospital J. B. Iturraspe, Pedro Vittori 3545 9F, 3000 Santa Fe, Argentina

E-mail: drgarciaemilio@gmail.com

Recibido: 8-XI-2022

Aceptado: 20-I-2023

Resumen

Introducción: En 1994, Claudio Bassi relató un caso de tratamiento médico de la necrosis pancreática infectada (NPI); luego desde 1996 se publicaron numerosos artículos de serie de casos con tratamiento solo con antibióticos con buenos resultados.

Objetivos: Presentar nuestra experiencia en el manejo de la necrosis pancreática infectada con antibióticos (sin drenaje).

Métodos: Revisamos retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de NPI desde enero de 2018 a octubre del 2020, enfocándonos en aquellos casos que se trataron de forma conservadora (soporte hidroelectrolítico, nutricional y antibióticos). El diagnóstico se realizó observando gas en el retroperitoneo por TC asociado o no a deterioro clínico del paciente con necrosis pancreática sin otro foco. No se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Resultados: Identificamos 25 pacientes con diagnóstico de NPI. Once fueron tratados de forma conservadora. Según la clasificación de Atlanta, modificada en 2012, 3 casos fueron clasificados de forma grave y el resto moderadamente grave. Todos recibieron antibióticos al menos durante 3 semanas. Ninguno requirió nutrición parenteral. El promedio de estancia hospitalaria fue de 38 días. Tres pacientes fueron readmitidos. A 8 se les realizó colecistectomía luego de haber resuelto el cuadro; los restantes ya estaban colecistectomizados. No hubo muertes en esta serie. Conclusiones: La NPI puede ser tratada de forma con-

servadora sin drenaje con buenos resultados en casos seleccionados.

Palabras clave: pancreatitis aguda, pancreatitis necrotizante, necrosis pancreática infectada, tratamiento, antibióticos, necrosis pancreática

Abstract

Infected pancreatic necrosis: Treatment with antibiotics alone. Would this be the first step of the step-up approach?

Introduction: In 1994, Claudio Bassi reported a case of medical treatment for infected pancreatic necrosis (IPN); then since 1996 numerous articles of case series were published with treatment only with antibiotics with good outcomes.

Objectives: To present our experience in the management of patients with IPN with antibiotics (without drainage).

Methods: We retrospectively reviewed cases with a diagnosis of IPN from January 2018 to October 2020, focusing on those cases that were treated conservatively (hydro-electrolyte, nutritional support and antibiotics). The diagnosis was made by observing gas in the retroperitoneum by CT or by clinical deterioration of the patient with pancreatic necrosis without another focus. Fine needle aspiration was not performed.

Results: We identified 25 patients with a diagnosis of IPN; eleven were treated conservatively. According to Atlanta, modified in 2012, 3 were classified severely and

the rest moderately severe. All received antibiotics for at least 3 weeks. None required parenteral nutrition. The mean hospital stay was 38 days. Three patients were readmitted. 8 underwent cholecystectomy after having resolved the condition; the rest were already cholecystectomized. There were no deaths in this series.

Conclusions: IPN can be treated conservatively without drainage with good results in selected cases.

Key words: acute pancreatitis, necrotizing pancreatitis, infected pancreatic necrosis, treatment, antibiotic, pancreatic necrosis

PUNTOS CLAVE

- La Pancreatitis aguda severa tiene una incidencia de mortalidad de hasta el 30%. No hay ensayos clínicos donde se compare el tratamiento quirúrgico versus conservador de la necrosis pancreática infectada. Varios estudios han demostrado que algunos pacientes pueden ser tratados exclusivamente de manera conservadora (no intervencionista) con buenos resultados. En nuestra serie de 25 casos pudimos observar que el 42% de los pacientes fueron tratados de forma conservadora, sin necesidad de drenaje. No hubo muertes en esta serie. Si bien aún falta más evidencia científica, en pacientes seleccionados se podría plantear un tratamiento conservador.

La pancreatitis aguda (PA) es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes que requieren ingreso hospitalario en nuestro medio. En la mayoría de los pacientes, el curso de la enfermedad es leve a moderada, con una recuperación completa dentro de la primera semana de tratamiento. Sin embargo, un porcentaje de pacientes (20-30%) desarrollarán pancreatitis aguda grave, con una incidencia de mortalidad reportada mundialmente de hasta 30%¹⁻³.

Según la clasificación de Atlanta 2012 se define como pancreatitis aguda moderadamente grave aquella que presenta complicaciones locales y/o falla de órgano transitoria, que resuelve antes de las 48 horas. Se considera pancreatitis aguda grave cuando presenta falla orgánica persistente (mayor a 48 h). Basado en imágenes, podemos clasificarlas en pancreati-

tis intersticial edematosa y necrotizante. Cuatro tipos de complicaciones locales pueden ser definidas: colección líquida aguda, pseudoquistes, colección necrótica aguda (estéril o infectada) y *walled-off* necrosis (WON) (estéril o infectada)⁴. La clasificación apropiada de estas colecciones es importante porque no todas necesitan intervención; y de ser necesario, se recomienda esperar hasta que éstas estén encapsuladas⁵.

A pesar de los avances en el tratamiento de la PA, la morbimortalidad de esta enfermedad continúa siendo muy alta, particularmente cuando la necrosis pancreática se asocia a infección. Se define necrosis pancreática infectada (NPI) cuando se visualiza gas extraluminal por tomografía computarizada (TC) con una sensibilidad del 56% y especificidad del 97%^{2,4}; deterioro clínico del paciente con necrosis sin otro foco o cultivo positivo obtenido por punción con aguja fina (FNA)⁶.

En la mayoría de los casos, la NPI debe ser tratada mediante algún tipo de intervención. Históricamente, el drenaje quirúrgico abierto era la primera opción. Hoy en día se aborda en forma mini-invasiva con el *step-up approach*. Esta metodología consiste en el drenaje percutáneo y/o endoscópico + antibioticoterapia, dejando al drenaje quirúrgico abierto como última opción si los procedimientos iniciales no fueron satisfactorios^{7,8}.

El momento de intervención en pacientes con NPI fue discutido ampliamente. El consenso actual es demorar el drenaje lo más posible porque se relaciona con mejores resultados a largo plazo. En ocasiones, la demora del drenaje puede llegar hasta el punto de que el paciente se recupere totalmente y éste no sea necesario. Varios estudios han demostrado que algunos casos pueden ser tratados exclusivamente de forma conservadora (no intervencionista) con buenos resultados^{7-9,10-12}.

No hay ensayos clínicos donde se compare el tratamiento quirúrgico versus conservador de la NPI, dada la gran evidencia en la literatura a favor del drenaje quirúrgico (mini-invasivo o convencional). Sin embargo, desde el 2015 en adelante hemos observado en nuestro servicio, que algunos pacientes evolucionaron satisfactoriamente con tratamiento antibiótico, sin necesidad de un gesto intervencionista¹³.

El objetivo principal de este trabajo fue estimar el porcentaje de pacientes con diagnóstico de NPI que respondieron favorablemente con tratamiento conservador.

Objetivos secundarios fueron observar la estancia hospitalaria, mortalidad, duración de tratamiento antibiótico y uso o no de nutrición parenteral.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de los registros de todos los pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General del Hospital Iturraspe de Santa Fe, desde enero de 2018 a octubre de 2020 con diagnóstico de pancreatitis aguda, con un total de 532 casos. En nuestra base de datos prospectiva, se identificaron 25 pacientes con necrosis pancreática infectada (Fig. 1).

El diagnóstico de necrosis pancreática infectada se hizo por la presencia de gas en el retroperitoneo en TC, realizado por un médico especialista en diagnóstico por imágenes, asociada o no a deterioro clínico de los pacientes (esto último luego de dos semanas del comienzo de su pancreatitis). Se consideró deterioro clínico: 1) desme-

joramiento progresivo de parámetros hemodinámicos, 2) ausencia de mejoría de disfunciones a la segunda semana, 3) sepsis o 4) disfunciones orgánicas *de novo*; se excluyeron colecciones agudas pancreáticas y pseudoquistes infectados.

No realizamos punción aspiración con aguja fina para determinar la presencia de infección.

De los 25 pacientes con diagnóstico de necrosis pancreática infectada, 11 fueron tratados exclusivamente con apoyo clínico y antibioticoterapia y 14 fueron abordados con técnicas de drenaje mini-invasivo (endoscópico/percutáneo).

Nuestro estudio se enfoca en el subgrupo de pacientes que recibió solamente tratamiento conservador (soporte hidroelectrolítico, nutricional y antibioticoterapia).

Se revisaron y analizaron los siguientes datos: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), etiología de la pancreatitis, duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario, días de internación, estancia o no en UCI, presencia o no de fiebre, scores (Ranson, Balthazar, IMRIE)¹⁴⁻¹⁶ al ingreso, presencia de comorbilidades, duración de la terapia con antibióticos, hemocultivos, y recuento de glóbulos blancos (Fig. 2).

Figura 1 | Número de casos de necrosis pancreática infectada

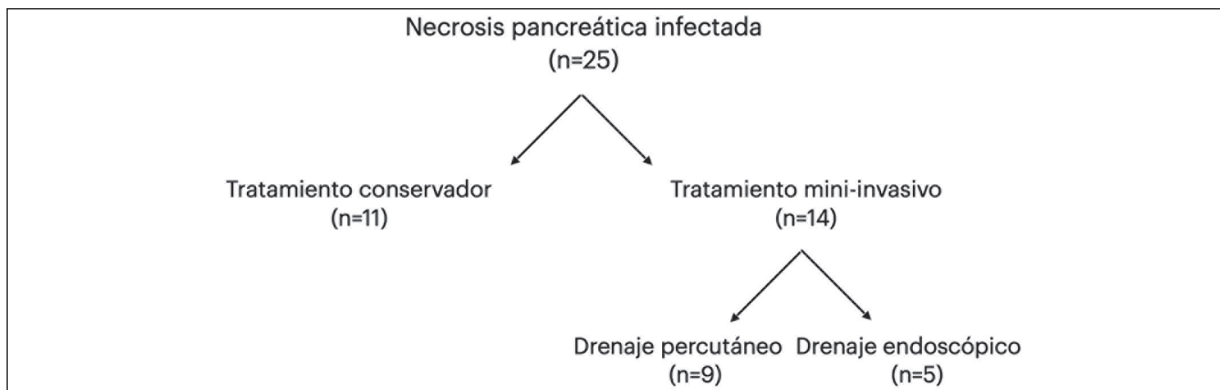
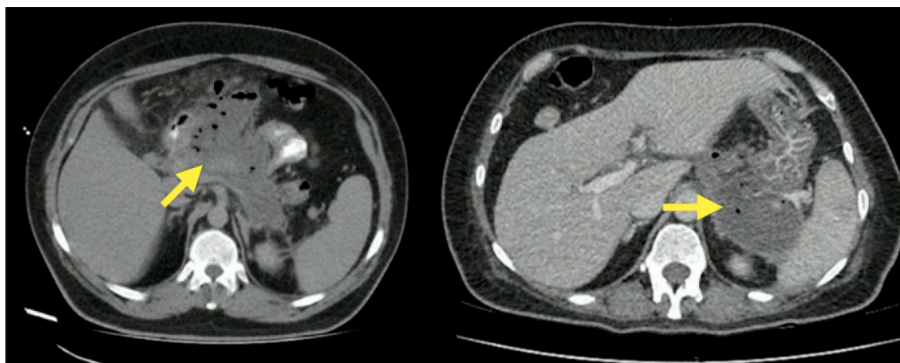


Figura 2 | Imágenes tomográficas con colecciones y gas en retroperitoneo. Las flechas indican las colecciones con gas



Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el trabajo fue aprobado por el comité de ética y docencia de nuestra institución.

Resultados

Se logró tratamiento conservador en 11 pacientes (44%). La Tabla 1 resume las principales características de los mismos. El 62% corresponden a sexo femenino, con una mediana de edad de 39 años (20-77). Todas las pancreatitis fueron de etiología biliar, salvo en un paciente que presentaba además hipertrigliceridemia. Solo dos pacientes de nuestra serie presentaban el IMC menor a 25 kg/m², el resto tenía sobrepeso u obesidad. Seis presentaban alguna comorbilidad previa tales como diabetes, tabaquismo e hipertensión.

Se trataron 8 pacientes desde el inicio de los síntomas. Los otros 3 fueron tratados previamente en otras instituciones y fueron referenciados a nuestro servicio más de 2 semanas después del inicio de la enfermedad.

Tres casos fueron clasificados como pancreatitis aguda grave los demás fueron clasificados como pancreatitis aguda moderadamente grave (Clasificación de Atlanta modificada). De los tres primeros, dos requirieron ingreso a UCI (1 por falla renal aguda, 1 por insuficiencia cardíaca), el otro tuvo insuficiencia renal aguda sin requerimiento de tratamiento en UCI. Los restantes no requirieron ingreso a UCI.

En la Tabla 2, se muestran los principales criterios evaluados, como la presencia de fiebre (100%), leucocitosis durante la internación (72%) y requerimiento de vía de nutrición enteral por sonda nasoyeyunal (45%). Al total de los pacientes se le realizó hemocultivos durante el episodio febril, solo uno tuvo rescate positivo de *Escherichia coli* BLEE, en nuestra institución, sensible al esquema aplicado; y otro paciente derivado ya con hemocultivos positivos para *E. coli* sensible a ampicilina. Todos fueron tratados con antibióticos una vez que se diagnosticó NPI. La antibioticoterapia inicial en 5 pacientes consistió en imipenem. En uno se decidió realizar tratamiento con piperacilina/tazobactam debido a la presencia de derrame pleural e infiltrado pulmonar concomitante observado en la TC.

Otro paciente en que inicialmente la sospecha clínica fue una colecistitis aguda, por lo que se comenzó con ciprofloxacina + metronidazol, que, luego del diagnóstico de NPI por TC, no se modificó por evolución favorable. El restante que se recibió derivado de otro centro cursaba ya 8vo día de tratamiento con ampicilina/sulbactam ajustado a hemocultivo sensible, y con buena respuesta clínica, por lo cual no se modificó.

Todos los pacientes recibieron antibióticos durante al menos 3 semanas, y se sometieron al menos a 3 TC durante su estadía. La puntuación del índice de gravedad de Balthazar, realizada por el mismo profesional especialista en diag-

Tabla 1 | Características de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	IMC	Etiología	Comorbilidades	Estancia hospitalaria (días)	Readmisiones
1	20	F	20.9	Biliar	-	40	-
2	39	F	30.1	Biliar	Diabetes	37	+
				Hipertrigliceridemia			
3	44	F	37.5	Biliar	Hipertensión	51	-
4	70	F	21.4	Biliar	-	23	-
5	77	M	28	Biliar	Hipertensión	25	+
6	45	M	40	Biliar	Tabaquismo	30	-
7	57	F	27.3	Biliar	Hipertensión	58	-
8	29	M	26.2	Biliar	Diabetes	45	-
9	27	M	30.8	Biliar	-	30	-
10	22	M	27.5	Biliar	-	36	+
11	34	F	29.6	Biliar	-	19	-

Tabla 2 | Criterios evaluados en cada paciente

Paciente	Fiebre	Leucocitosis	Hemocultivos	Número de CTs	Ranson	Score de Balthazar	IMRIE	Alimentación enteral por sonda nasogástrica
1	+	+	-	3	Leve	8	Leve	+
2	+	-	+	5	Moderado	6	Grave	+
3	+	+	-	5	Leve	6	Leve	-
4	+	+	-	3	Leve	8	Leve	+
5	+	+	-	6	Leve	8	Grave	+
6	+	-	-	3	Leve	6	Leve	-
7	+	+	-	4	Moderado	6	Leve	-
8	+	-	+	3	Leve	6	Leve	-
9	+	+	-	3	Leve	6	Leve	-
10	+	+	-	4	Leve	8	Leve	+
11	+	+	-	3	Leve	6	Leve	-

nóstico por imágenes, fue de 6 en 7 pacientes y de 8 en 4 pacientes.

Ninguno recibió nutrición parenteral. Cinco fueron tratados con nutrición enteral a través de sondas K108 colocadas bajo guía endoscópica en la tercera porción del duodeno. Los demás se alimentaron por vía oral.

La duración de la estancia hospitalaria superó las 3 semanas para 10 pacientes (91%). La media fue de 36 días (19-58). Tres fueron readmitidos por episodios febriles y fueron tratados nuevamente con el mismo esquema de antibióticos.

Se realizó colecistectomía en 8 pacientes diagnosticados de coledocistitis después de que la TC de control revelara una recuperación completa/casi total de la necrosis pancreática. El resto ya estaban colecistectomizados.

No hubo muertes en esta serie.

Discusión

En el presente estudio se analizaron 11 pacientes con diagnóstico de NPI que fueron tratados de forma conservadora. La forma clínica de presentación de la pancreatitis aguda puede variar mucho entre pacientes y no estar correlacionada con los hallazgos imagenológicos. Sin embargo, el manejo clínico debe ser individualizado de acuerdo a la condición clínica de cada paciente.

En nuestro estudio, solo 4 pacientes presentaron un score de Balthazar mayor/igual a 8 puntos. La condición sistémica de cada paciente no

siempre refleja el compromiso pancreático o peripancreático. No se calculó el puntaje de APACHE II ya que no es una de las mejores herramientas para evaluar la presencia y severidad de la necrosis pancreática según describieron Lanckisch y col.¹⁷.

El tratamiento clásico de la NPI fue la necrosectomía quirúrgica. Este procedimiento invasivo, tiene altas tasas de complicaciones y mortalidad, incluso en centros especializados. Por eso, se propusieron intervenciones mini-invasivas. El estudio PANTER comparó pacientes que recibieron como primera línea de tratamiento necrosectomía quirúrgica versus drenaje mini-invasivo (endoscópico o percutáneo). El grupo que fue tratado inicialmente de forma mini-invasiva arrojó un índice menor de complicaciones y falla de órgano múltiple^{8, 18, 19, 20}.

Debido a la adopción del *step-up approach*, la necrosectomía quirúrgica se practica menos frecuentemente.

En 1994, Claudio Bassi²¹ en una revisión sobre NPI relató un caso personal (sin publicación previa) de tratamiento antibiótico sin cirugía, ni drenaje, de una paciente adulta mayor, que el anestesiólogo pospuso el tratamiento quirúrgico por sus antecedentes cardiovasculares. La misma, con imipenem, resolvió su cuadro clínico, sin recaída.

En 1996, Dubner y col.¹⁰ reportaron por primera vez el tratamiento de 3 pacientes con ne-

rosis pancreática infectada sin intervenciones invasivas. La infección se diagnosticó mediante aspiración con aguja fina y los pacientes fueron tratados solo con antibióticos. En 2005, Runzi y col.¹¹ publicaron un estudio de 28 pacientes con necrosis pancreática infectada. Dieciséis de estos pacientes no recibieron tratamiento quirúrgico, de los cuales 2 fallecieron (12,5%). Lee y col.¹² también describieron el tratamiento no quirúrgico de la necrosis pancreática infectada en 31 pacientes. En su estudio, el 74% de los pacientes fueron tratados inicialmente con drenaje mínimamente invasivo. Ocho (25%) fueron tratados exclusivamente con antibióticos y solo se comunicó un óbito. Pascual y col. informaron tratamiento satisfactorio con antibioterapia, sin necesidad de drenaje en 5 de 39 pacientes con NPI⁹. Rasslan y col. trataron exitosamente 6 pacientes con NPI con tratamiento antibiótico, de los cuales ninguno de ellos presentaba falla de órgano.⁷ Al-Sarireh y col. trataron con antibióticos solamente a 13 de 33 pacientes, sin mortalidad, y solo uno presentó insuficiencia pancreática. Concluyendo que es una opción válida de tratamiento para pacientes estables hemodinámicamente que tienen una enfermedad menos severa y requieren adecuada selección²². En nuestro país, el grupo del Hospital Argerich, reportó solo 2 pacientes, con resultado exitoso con tratamiento antibiótico de los 51 pacientes en su manejo multimodal²³, considerando que este grupo, a diferencia nuestra, realizó el diagnóstico de NPI mediante PAAF, con cultivo positivo.

En algunas citas bibliográficas nombran la entidad pancreatitis enfisematosa, descrita como gas en el lecho pancreático, lo cual puede ser por infección por anaerobios o por fístula con el tubo digestivo. Nadkarni y col. demostraron tratamiento satisfactorio sin drenaje en 7 de 9 pancreatitis enfisematosas con tratamiento antibiótico con cultivos positivos, en pacientes hemodinámicamente estables y sin falla de órgano²⁴. Un grupo canadiense publicó 5 casos (llamados pancreatitis enfisematosa) exitosos con tratamiento médico con antibióticos y sin necesidad de intervencionismo, controlados como mínimo 1 año, sin mortalidad²⁵. Un grupo peruano de Lima trató clínicamente 20 de 56 pacientes con NPI (también considerados pancreatitis enfisematosa) con tratamiento médico (antibio-

ticoterapia + UCI + nutrición enteral) sin intervencionismo y con éxito; de esos, 7 eran graves y 13 moderadamente graves, según la clasificación de Atlanta modificada en 2012²⁶.

En pacientes seleccionados con NPI, pero estables o poco sintomáticos, pueden ser tratados con antibiótico solamente, con o sin drenaje percutáneo. Un metaanálisis demostró que el 64% tratados inicialmente de forma no operatoria (con o sin drenaje percutáneo) tuvo éxito sin necesidad de realizar necrosectomía y fue asociado con una menor mortalidad²⁷. No está claro en qué enfermos con NPI es seguro y efectivo el manejo sin drenaje o necrosectomía, y es adecuado en solo una minoría de los pacientes⁵.

Estudios aleatorizados han demostrado que el uso de antibióticos no previene la NPI. Por lo tanto, están indicados en caso de infección probada o en casos de alta sospecha de colangitis o NPI^{6, 28}.

Podemos sugerir que el tratamiento temprano con antibióticos podría ser la opción inicial para todos los pacientes con necrosis pancreática infectada, hasta que mayor evidencia científica pueda corroborarlo. Si el paciente presenta signos de empeoramiento clínico, se debe considerar de inmediato un procedimiento mínimamente invasivo.

A pesar del tratamiento de la NPI, el momento de la intervención puede tener un impacto en los resultados. Se han comparado la mortalidad en pacientes con NPI que han sido tratados antes y después de las 3 semanas, siendo la mortalidad del 46% y 25% respectivamente²⁹.

Sugerimos que el tratamiento invasivo de la NPI debe retrasarse el mayor tiempo posible. Debe realizarse solo en pacientes con deterioro clínico a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.

En nuestro servicio utilizamos el tratamiento antibiótico endovenoso de amplio espectro cubriendo gérmenes aerobios y anaerobios con buena penetrancia pancreática (carbapenemes, quinolonas, metronidazol y cefalosporinas de 3ra o mayor generación) como primera línea para todos los pacientes con diagnóstico o alta sospecha de NPI. No utilizamos antifúngicos de rutina ya que no está recomendado¹. No se indicaron antibióticos de manera profiláctica o en

pacientes con necrosis pancreática sin signos de infección. El tiempo de duración del tratamiento es la incógnita más discutida. En nuestra serie, todos han recibido un mínimo de 3 semanas de tratamiento.

La procalcitonina podría ser útil para determinar la duración del tratamiento antibiótico en NPI². Sin embargo, ningún trabajo estudió específicamente este uso aún. El PROCAP³⁰, un estudio controlado y aleatorizado, sobre el uso de la procalcitonina en NPI investiga determinar el tiempo de iniciación, duración y suspensión del tratamiento antibiótico.

El tratamiento antibiótico es razonable finalizarlo 5 a 7 días una vez controlado el foco infeccioso y controlar el paciente clínicamente para identificar signos de sepsis².

A pesar del tratamiento elegido para cada paciente, todos requieren una estancia hospitalaria prolongada. En nuestra serie, el 91% superó las 3 semanas de internación, más allá del tipo de tratamiento que recibieron.

Este estudio presenta algunas limitaciones: es observacional retrospectivo, no es aleatoriza-

do y la muestra es pequeña. Se debería realizar un estudio prospectivo, aleatorizado para obtener mejores resultados estadísticos.

Sin embargo, la AGA clinical practice 2020, recomienda drenaje y/o debridamiento en todo paciente con diagnóstico de NPI¹.

Este estudio muestra que no todos los pacientes con NPI necesitarían ser intervenidos de forma inmediata. Esta conducta podría ser avalada con los resultados del estudio POINTER, que informó que no hubo diferencias significativas en términos de complicaciones y mortalidad. Además, notaron algunos beneficios en el grupo de pacientes en los cuales se pospuso el drenaje: requirieron menos procedimientos, y un 35% de este grupo fueron tratados solamente con antibióticos, sin necesidad de ningún drenaje³¹.

Concluimos que algunos pacientes pueden ser tratados de forma segura solo con tratamiento conservador; dejando los procedimientos de drenaje para aquellos que no respondan al tratamiento inicial.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020; 158: 67-75.
2. 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: 18-25.
3. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27.
4. 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: 102-11.
5. 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: 1994-2007.
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(Suppl 2): e1-15
7. Rasslan R, da Costa Ferreira Novo F, Rocha MC, et al. Pancreatic necrosis and gas in the retroperitoneum: treatment with antibiotics alone. *Clinics (Sao Paulo)* 2017; 72: 87-94.
8. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-502.
9. Pascual I, Sabater L, Añón R, et al. Surgical versus nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis: more arguments to change the paradigm. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1627-33.
10. Dubner H, Steinberg W, Hill M, Bassi C, Chardavoyne R, Bank S. Infected pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections: serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients. *Pancreas* 1996; 12: 298-302.

11. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas* 2005; 30: 195-9.
12. Lee JK, Kwak KK, Park JK, et al. The efficacy of non-surgical treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 2007; 34: 399-404.
13. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1089-94.
14. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1979; 189: 654-63.
15. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
16. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
17. Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D, et al. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002; 24: 217-22.
18. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1254-63.
19. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, et al. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN13975868]. *BMC Surg* 2006; 6: 6.
20. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267-73.
21. Bassi C. Infected pancreatic necrosis. *Int J Pancreatol* 1994; 16: 1-10.
22. Al-Sarireh B, Mowbray NG, Al-Sarira A, Griffith D, Brown TH, Wells T. Can infected pancreatic necrosis really be managed conservatively? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1327-31.
23. Ocampo C, Zandalazini H, Alonso F, et al. A multimodal approach for the first-line treatment of infected pancreatic necrosis. *Pancreas* 2020; 49: 757-62.
24. Nadkarni N, D'Cruz S, Kaur R, Sachdev A. Successful outcome with conservative management of emphysematous pancreatitis. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 242-5.
25. Kvinlaug K, Kriegler S, Moser M. Emphysematous pancreatitis: a less aggressive form of infected pancreatic necrosis? *Pancreas* 2009; 38: 667-71.
26. Barreda L, Targarona J, Pando E, Reynel M, Portugal J, Barreda C. Medical versus surgical management for emphysematous pancreatic necrosis: is gas within pancreatic necrosis an absolute indication for surgery? *Pancreas* 2015; 44: 808-11.
27. 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: 333-40.
28. Bakker OJ, Issa Y, van Santvoort HC, et al. Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 462-9.
29. Göttinger P, Wamser P, Exner R, et al. Surgical treatment of severe acute pancreatitis: timing of operation is crucial for survival. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4: 205-11.
30. Siriwardena AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, et al. PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20: 463.
31. van Grinsven J, van Dijk SM, Dijkgraaf MG, et al; Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20: 239.