

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL

Rompiendo paradigmas en la Pancreatitis Aguda Grave una nueva visión en el tratamiento de la enfermedad

Javier Targarona Modena*, Elizabeth Pando Rau*, Luis Barreda Cevalco**

RESUMEN

El tratamiento de la pancreatitis aguda grave esta cambiando muy rápido en los últimos tiempos por lo que la actualización constante de las últimas tendencias nos obliga a variar frecuentemente los protocolos de manejo de la enfermedad, ya que lo que hoy es una verdad mañana podría ser un error.

En la unidad de pancreatitis aguda grave del Hospital Rebagliati creemos que existen cuatro paradigmas que pueden cambiar nuestra manera de tratar esta enfermedad.

En la unidad creemos que la terapia con antibiótico profiláctico no es efectiva para disminuir la incidencia de necrosis infectada ni la mortalidad en la pancreatitis aguda con necrosis, ya que los trabajos publicados durante los dos últimos años demuestran una clara tendencia a la inefectividad de esta terapia.

En el protocolo de la unidad no existe ninguna indicación para intervenir quirúrgicamente a la necrosis estéril. Por lo que el tratamiento quirúrgico podría ser un factor que aumente la severidad del cuadro, produciendo mayores índices de mortalidad en los pacientes con necrosis pancreática estéril.

La verdadera y única indicación absoluta de cirugía es la Punción por aguja fina (P.A.F.) positiva, descartando a la "sepsis en ausencia de foco infeccioso extra pancreático" como indicación quirúrgica y dejando a la presencia de gas en la tomografía como indicación relativa para realizar una cirugía. En la Unidad creemos que la necrosectomía pancreática se puede realizar en un solo acto siempre y cuando se pueda retardar el acto quirúrgico el mayor tiempo posible.

PALABRAS CLAVE: Pancreatitis Aguda Grave, Terapia, Cirugía

Rev. Gastroenterol. Perú; 2008; 28-4: 372-378

SUMMARY

The treatment of the severe acute pancreatitis has changed too fast in the last years and the new tendencies and continuous updates are forcing us to constantly vary the disease management protocols taking into account that what is true for today may prove to be a mistake tomorrow.

In the Severe Acute Pancreatitis Unit of Eduardo Rebagliati Martins Hospital we believe there are four paradigms that can change the way we treat the disease.

In the Unit we believe that a prophylactic antibiotic therapy is not effective in diminishing the incidence of infected necrosis nor in decreasing the death rate among patients with acute pancreatitis with necrosis, since the works published in the last two years make evident the clear tendency to the inefficiency of this therapy.

In the protocol of the Unit there is no indication for surgical intervention of sterile necrosis since the surgical treatment could become the factor increasing the severity of the case that would cause higher death rates among patients with sterile pancreatic necrosis.

The only and true absolute indication for surgery is a positive fine needle puncture which discards "sepsis in the absence of an extrapancreatic source of infection" as surgical indication and allows the presence of gas in the tomography to be a relative indication for surgical intervention. In the Unit we consider that a pancreatic necrosectomy can be performed in one surgery as long as this can be delayed as much as possible.

KEY WORDS: Severe Acute Pancreatitis, Treatment, Surgery

* Médico del servicio 3All cirugía, miembro de la Unidad de Pancreatitis aguda grave UPAL. Clínica Anglo Americana.

** Médico jefe de cirugía de Emergencia, Jefe de la Unidad de Pancreatitis aguda Grave. Dpto. de Cirugía General del Hospital Edgardo Rebagliati Martin y Clínica Anglo Americana, Lima Perú.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la pancreatitis aguda difiere muchos entre los diversos centros del mundo, ya que durante décadas el tratamiento se ha basado en paradigmas no sustentados, que fueron generados por teorías basadas en la fisiopatología de la enfermedad. Estos paradigmas han venido siendo intensamente cuestionados en las últimas dos décadas, lo cual ha dado como resultado el cambio en muchas terapias, que fueron propuestas sobre experiencias personales u opiniones, más que por una convincente evaluación científica.

Desde el primer simposio de pancreatitis realizado en Marsella en 1963 hasta el realizado en Washington en el 2002 se han realizado cinco reuniones de consenso en las cuales se han podido dar los lineamientos para la clasificación y tratamiento de la pancreatitis.

La pancreatitis aguda es una de las enfermedades que más cambios y giros en su clasificación y tratamiento ha tenido en estas últimas décadas, por lo que la actualización constante de las últimas tendencias nos obliga a variar frecuentemente los protocolos de manejo de la enfermedad, ya que lo que hoy es una verdad mañana podría ser una ser un error.

Debido a esto creemos que es muy importante ir rompiendo, con bases científicas, los diversos paradigmas que tenemos en la pancreatitis aguda y los cuales seguramente darán un giro diferente en los años venideros.

En la actualidad existen cuatro paradigmas que son aceptados y postulados por artículos de revisión o por meta-análisis, los cuales creemos que podrían ser discutidos, ya que en algunos casos no reflejan la realidad o por lo menos podrían ser puestos en duda.

PRIMER PARADIGMA

Utilidad del antibiótico profiláctico en la necrosis pancreática.

En la década de los setentas se publicaron tres estudios prospectivos randomizados sobre el uso de antibiótico profiláctico en la Pancreatitis Aguda Grave, los cuales concluían que esta terapia era inefectiva en disminuir la necrosis infectada y la muerte. El problema fundamental radicaba que el antibiótico utilizado en esa época (ampicilina) no tenía una buena penetración pancreática ni una buena cobertura antimicrobiana^(1,2,3). Luego, en la década de los noventa cuatro estudios prospectivos randomizados sobre el uso de antibiótico profiláctico en la Pancreatitis Aguda Grave demostraron que algunos antibióticos de amplio espectro con buena penetración al páncreas disminuían la incidencia de las complicaciones infecciosas y las tasas de mortalidad.^(4,5,6,7) desde entonces el uso de antibiótico profiláctico para evitar la infección de la necrosis pancreática se ha venido utilizando durante este tiempo como una medida segura y eficaz.

En abril del 2004 Isenmann y Beger publicaron el primer estudio randomizado doble ciego sobre profilaxis anti-

biótica en la PAG. Los autores concluyeron que este estudio no detecta beneficios en el uso de antibiótico profiláctico con respecto al riesgo de desarrollar infección de la necrosis.⁽⁸⁾

Este trabajo volvió a poner el tema de la profilaxis antibiótica en discusión permitiendo poner en duda esta terapia que no podía ser discutida hasta entonces.

Durante los últimos tres años se está poniendo en duda la efectividad de la terapia con antibiótico profiláctico, existiendo algunos estudios que refieren que esta no disminuye la incidencia de necrosis infectada ni la mortalidad en la pancreatitis aguda con necrosis,⁽⁹⁻¹²⁾

Sin embargo algunos trabajos recientes apoyan el uso de antibiótico como terapia profiláctica^(13,14) y algunas asociaciones como la Japonesa recomiendan, en sus lineamientos el uso de antibiótico profiláctico de amplio espectro para disminuir los índices de infección de la necrosis pancreática. (Recomendación A)⁽¹⁵⁾

Por lo tanto poner en claro este tema resulta de vital importancia ya que la infección de la necrosis pancreática es el factor asociado a mortalidad más importante en el desarrollo de esta enfermedad, por lo que el poder prevenir la infección de la necrosis es una de las medidas prioritarias al tratar estos pacientes.

Debido a estas controversias, llevamos a cabo en la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave (UPAG) un estudio prospectivo randomizado por un periodo de dos años para evaluar la eficacia del Imipenem en la prevención de la infección de la necrosis pancreática y peri pancreática en los pacientes con PAG con necrosis.⁽¹⁶⁾

De los 58 pacientes que conformaron el estudio 24 recibieron antibiótico profiláctico con Imipenem y 34 no recibieron ningún tipo de antibiótico profiláctico. Todos los pacientes presentaban necrosis pancreática comprobada por tomografía.

Cuando se evaluaron las complicaciones infecciosas extra pancreáticas como neumonía, infección de catéter venoso central, infección urinaria etc. Se pudo observar que no hubo diferencias significativas en los dos grupos presentándose estas complicaciones en el 15% de los pacientes que no recibieron antibiótico profiláctico, mientras que el grupo que recibió profilaxis la presentó en el 29% de los casos. (Tabla 1)

Al evaluar la incidencia de infección de la necrosis pancreática se pudo comprobar que tampoco existía diferencia significativa cuando se comparaban los dos grupos siendo paradójicamente menor (porcentualmente) en el grupo que no recibió antibiótico terapia con Imipenem. (Tabla 1)

La morbilidad general en todo el grupo fue de 57% siendo de 56% en el grupo que no recibió antibiótico profiláctico y de 58% en el grupo que recibió Imipenem. La mortalidad en ambos grupos fue de 0%.

En este estudio se puede concluir que el uso de antibiótico terapia profiláctica con Imipenem no reduce el número

ro de necrosis infectadas, el número de pacientes que requieren cirugías, las complicaciones sépticas, ni la mortalidad en pacientes con necrosis pancreática.

Es importante recalcar que aquellos médicos que elijan no usar antibiótico profiláctico para los pacientes con necrosis pancreática deben estar prevenidos que podrían necesitarlo como tratamiento en un 32% de los pacientes ya sea por infección de la necrosis pancreática o por infección extra pancreática.

Tabla 1 Trabajo prospectivo randomizado para evaluar la efectividad de la antibiótico terapia profiláctica en la pancreatitis con necrosis. (UPAG)

	Sin Profilaxis Antibiótica	Antibiótico profiláctico
n=58	n=34	n=24
Edad	51(15-76)	49(15-80)
Femenino	15(44%)	9(37%)
Masculino	14(56%)	15(63%)
I.S.T.	8(6-10)	9(6-10)
P.C.R.	204mg/l(70-450)	256mg/l(30-400)
Morbilidad General	19(56%)	14(58%)
Complicaciones Sépticas	5(15%)	7(29%)
Complicaciones no sépticas	14(41%)	8(33%)
SIRS	14(41%)	12(50%)
N. Infectada	2(6%)	3(12.5%)
N. Estéril	32(94%)	21(87.5%)
Tx Quirúrgico	2(6%)	4(17%)
Antibiótico como tratamiento	11(32%)	8(33%)
Estancia	45(26-114)	54(21-100)
Mortalidad	0%	0%

SEGUNDO PARADIGMA

Los pacientes con necrosis estéril en algunos casos se beneficiarían de una cirugía.

La necrosis pancreática no es la responsable de la muerte de los pacientes con P.A.G.; La infección de la necrosis pancreática es la complicación más severa, y la responsable de causar el 80% de las muertes.

Esto lo podemos comprobar cuando comparamos la mortalidad de los pacientes que presentan necrosis estéril con los que presentan necrosis infectada siendo la mortalidad tres veces más frecuente cuando existe infección de la necrosis. (Tabla 2)

Por lo tanto la finalidad de la cirugía en los pacientes con necrosis pancreática es poder remover la mayor parte del tejido necrotico infectado, para así eliminar el foco infeccioso. A diferencia de lo que ocurre en la necrosis infectada en la cual el tratamiento quirúrgico es el gold estándar, el tratamiento de la necrosis estéril todavía es un tema controversial ya que puede ser tratada en la mayoría de los casos en forma conservadora.

Sin embargo diversos autores refieren que algunos pacientes con necrosis estéril podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico^{(17,18,19,20 (17-20))} en la actualidad no existe un consenso claro sobre este tema. Por ello en la unidad se efectuó un estudio retrospectivo para evaluar si el tratamiento quirúrgico beneficia a los pacientes con necrosis estéril.

En este estudio, se incluyeron 122 pacientes y comparamos los resultados de los pacientes con necrosis estéril que fueron manejados médicamente con aquellos pacientes que fueron operados. (Tabla 3)

Pudimos observar que los pacientes con necrosis estéril que recibieron manejo medico tuvieron una menor estancia hospitalaria que aquellos que fueron operados (47 vs. 58 días) además la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico (19%), cuando se comparo con el grupo que recibió tratamiento medico (1.9%). (Tabla 3)

Además al realizar un análisis de los riesgos de operar una necrosis pancreática pudimos comprobar que los pacientes con necrosis estéril a los cuales se les indica una necrosectomía son reoperados mas frecuentemente $p=0.003$ que aquellos que presentan necrosis infectada por lo que operar una necrosis estéril conlleva al riesgo de tener que relaparatomizar al paciente.

Por lo tanto el resecar la necrosis estéril no tiene ningún sentido ya que la mortalidad esta dada por la infección de la necrosis. (Tabla 2) Por lo tanto el proponer un tratamiento quirúrgico a aquellos pacientes que presenten necrosis estéril es un error ya que este aumenta la morbilidad, la estancia hospitalaria y sobre todo la mortalidad.

En nuestra unidad la regla de oro en el manejo de la P.A.G. con necrosis, es tratar de manejar a estos pacientes con tratamiento médico, siempre y cuando podamos lograr que la necrosis permanezca estéril.

Tabla 2: Morbi-mortalidad en los pacientes con Necrosis estéril vs. infectada de la U.P.A.G.

	Necrosis Estéril	Necrosis Infectada	p
Muestra = 183	n=122	n=61	
Necrosis > 50%	31(25%)	33(54%)	0.0001
Falla Orgánica	39(32%)	32(52%)	0.0073
Falla Orgánica Múltiple	21(17%)	25(41%)	0.0005
Tratamiento Medico	101(83%)	2(3%)	0.0000
Tratamiento Quirúrgico	21(17%)	59(97%)	0.0000
Reinicio Vía Oral	39(+15.6)	52(+15.7)	0.0000
Estancia Hospitalaria	49(11-110)	65(32-118)	0.0000
Morbilidad	43(35%)	40(66%)	0.0001
Mortalidad	6(4.9%)	11(18%)	0.0040

Tabla 3: Evaluación del tipo de tratamiento recibido en los pacientes con necrosis estéril

Necrosis Estéril	Tx Medico	Tx Quirúrgico	p
n=122	n=101	n=21	
Edad	50(8-82)	52(15-71)	0.664
IST	8(6-10)	8(6-10)	0.218
PCR	169(12-523)	217(54-480)	0.857
Falla Orgánica	26(26%)	13(62%)	0.0120
Reinicio Vía Oral	39(9-74)	38(7-84)	0.8490
Estancia	47(11-91)	58(23-110)	0.0190
Morbilidad	28(28%)	15(71%)	0.0001
Mortalidad	2(1,90%)	4(19%)	0.0010

TERCER PARADIGMA

Existen tres indicaciones quirúrgicas para efectuar una necrosectomía

En la actualidad las indicaciones quirúrgicas aceptadas para tratar la necrosis pancreática pueden llevarnos en algunos casos a operar pacientes con necrosis estéril que presenten falla multi-orgánica que no respondan al manejo médico en cuidados intensivos, lo cual podría ser un error ya que la intención de la cirugía es resecar la necrosis infectada, eliminando así el foco infeccioso intra pancreático.⁽²¹⁾

Las indicaciones aceptadas hasta el día de hoy para proceder al tratamiento quirúrgico en los pacientes con necrosis pancreática comprobada son las siguientes:⁽²²⁻²⁵⁾

- Punción por aguja fina (PAF) que presente Gram o cultivo positivo. En estos pacientes se indica la punción por TAC o ecografía, luego de comprobar que presentan dos o más criterios de punción y no presenten foco infeccioso extra Pancreático.
- Sepsis en ausencia de foco infeccioso extra pancreático, con complicaciones locales y sistémicas que no responden al tratamiento intensivo máximo en la U.C.I. por más de 3 días, independientemente que presenten punción por aguja fina negativa.
- Presencia de gas en la necrosis pancreática o peri pancreática en la TAC.

De estas tres indicaciones las dos últimas pueden ser puestas en duda, debido al altísimo número de pacientes con necrosis estéril que son intervenidos cuando se utilizan estas indicaciones.

En la literatura no existen estudios que comparen y/o evalúen la eficacia de las diversas indicaciones quirúrgicas en la pancreatitis aguda.

En la UPAG efectuamos un estudio donde se comparo la efectividad de las dos indicaciones quirúrgicas mas frecuentes.

El estudio incluyo a 80 pacientes a los que se les efectuó necrosectomía, de los cuales 43 fueron operados por presentar una P.A.F. positiva mientras que 37 fueron operados bajo la indicación de “sepsis que no responde al tratamiento en UCI”.

En todos los casos se tomaron cultivos de la necrosis en sala de operaciones.

Cuando la indicación quirúrgica fue por una punción (P.A.F.) positiva en el 91% de los casos la necrosis fue infectada, mientras que cuando la indicación fue “sepsis en ausencia de foco infeccioso extra pancreático” esta solo pudo detectar la infección de la necrosis en 54% de los casos, lo que nos llevo a operar a 17 pacientes (46%) que probablemente pudieron ser manejados médicamente ya que presentaban una necrosis estéril. (Tabla 4)

Esto nos demuestra que la segunda indicación quirúrgica “Sepsis” en ausencia de foco infeccioso extra pancreático, con complicaciones locales y sistémicas que no responden al tratamiento intensivo máximo en la U.C.I. por más de 3 días” no es una adecuada indicación ya que esta presenta un alto número de pacientes que son operados teniendo una necrosis estéril.

Otra indicación absoluta de cirugía, aceptada por la comunidad internacional es la presencia de gas dentro de la necrosis pancreática, demostrada por tomografía.⁽²³⁾

Sin embargo existen pacientes que presentan gas en la tomografía, sin presentar descompensación en sus signos vitales ni falla orgánica.

Debido a esta observación en la UPAG se evaluó la posibilidad de no operar a los pacientes que teniendo gas en la tomografía no presentaban criterios de falla orgánica. En la actualidad tenemos a once pacientes que han presentado grandes áreas de gas en la tomografía y que han sido manejados médicamente no requiriendo cirugía, ya que el paciente continuo estable y no presento en ningún caso falla orgánica. (Figura 1)

Aquellos pacientes que presenten gas en la tomografía y se encuentren en buen estado hemodinámico sin la presencia de falla orgánica pueden ser manejados médicamente.

Debido a esto en nuestro protocolo la presencia de gas es una indicación relativa de cirugía, indicándose la intervención, solamente a los pacientes descompensados que presentan falla orgánica⁽²⁶⁾

Por lo anteriormente expuesto creemos que la verdadera y única indicación absoluta de cirugía es la P.A.F. positiva, descartando a la “sepsis en ausencia de foco infeccioso extra pancreático” como indicación quirúrgica y dejando a la presencia de gas en la tomografía como indicación relativa para realizar una cirugía.

Tabla 4: Efectividad de las indicaciones quirúrgicas en la pancreatitis aguda con necrosis.

	Indicación A	Indicación B	p
N=80	n=43	n=37	
Edad	54(29-81)	54(15-80)	0.900
P.C.R.	225(26-530)	247(41-480)	0.500
IST	8(6-10)	8(6-10)	0.600
Falla Orgánica	24(56%)	20(54%)	0.875
Necrosis Infectada	39(91%)	20(54%)	0.0002
Necrosis Estéril	4(9%)	17(46%)	0.0002
Numero de cirugías	2(1-7)	3(1-14)	0.000
Morbilidad	27(63%)	27(73%)	0.332
Mortalidad	9(21%)	6(16%)	0.590

A: Indicación por PAF positiva

B: Indicación por "Sepsis" en ausencia de foco infeccioso extra pancreático a pesar del tratamiento intensivo máximo en UCI por 72 horas.



Figura 1
Imagen de necrosis pancreática con gas en la TAC que fue manejada médicamente.

CUARTO PARADIGMA

La necrosectomía es una cirugía de relaparotomía

El tratamiento quirúrgico en la pancreatitis aguda grave con necrosis es la necrosectomía pancreática la cual se considera una cirugía de relaparotomía en la mayoría de centros. Sin embargo existe la manera de operar a estos pacientes en un solo acto, evitándoles así múltiples cirugías, las cuales aumentan la mortalidad y la morbilidad.

La necrosectomía pancreática es la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento de la necrosis infectada en la PAG, las técnicas operatorias más difundidas son:

- Necrosectomía con lavado retroperitoneal post operatorio.

- Necrosectomía con reoperaciones planeadas utilizando "zipper".
- Necrosectomía con empaquetamiento abierto con reoperaciones a necesidad.

Esta diversidad de técnicas constituye uno de los muchos temas que no están estandarizados en la literatura mundial reportándose muchas variaciones de las mismas y no existiendo en la actualidad una técnica ideal para el tratamiento quirúrgico de la pancreatitis.

Diversos autores propugnan distintas técnicas quirúrgicas, las cuales requieren de más de una cirugía para poder tratar adecuadamente la pancreatitis con necrosis. Siendo muy importante poder definir el número de laparotomías que se deben de realizar para efectuar una completa necrosectomía pancreática, y sobre todo si se puede realizar una necrosectomía en un solo acto.^(19,27)

Tsiotos reporto 19% de fistulas pancreáticas, 26% de fistulas entericas y 25% de mortalidad post operatoria en 72 pacientes a los cuales les realizo la técnica de relaparotomías múltiples programadas utilizando zipper (19). Otra técnica como la necrosectomía con taponamiento abierto (open packing) muestra similares resultados que la técnica cerrada con zipper.

La técnica de necrosectomía cerrada con irrigación y drenaje continuo presenta menor número de complicaciones como fistulas pancreáticas o entericas con similar mortalidad que las antes descritas, presentando un alto porcentaje de reoperaciones.^(20,27)

La irrigación y succión post operatoria utilizada en la necrosectomía cerrada con irrigación y drenaje continuo, sirve para remover del lecho pancreático, el tejido necrotico que no se pudo resecar durante la cirugía, este efecto erosivo de la irrigación puede considerarse como una continua y constante necrosectomía.

Por lo tanto nosotros creemos que la necrosectomía cerrada con irrigación y succión continua propuesta por Beger puede ser realizada en un solo acto evitando múltiples intervenciones con lo cual se disminuye la morbi-mortalidad.

Teniendo este planteamiento realizamos un estudio para comprobar que la necrosectomía en un solo acto no solo es factible, sino que disminuye significativamente las complicaciones, post quirúrgicas, estancia hospitalaria y mortalidad.⁽²⁸⁾

Desde Mayo del 2002 hasta Mayo del 2007 se operaron a 61 pacientes con necrosis. Cuarenta y dos pacientes fueron intervenidos en una sola ocasión mientras que 19 requirieron más de una cirugía, la severidad del cuadro y el porcentaje de necrosis presentado fue similar en ambos grupos. (Tabla 5)

Los pacientes con necrosectomía en un solo acto presentaron menos complicaciones quirúrgicas y menos morbilidad que los pacientes que se relaparotomizaron, sin embargo solo las complicaciones quirúrgicas fueron significativamente menores (Tabla 5)

La estancia hospitalaria fue menor en el primer grupo en comparación con el grupo de relaparotomías 59 vs. 73 días ($p=0.013$) respectivamente. (Tabla 5)

La mortalidad fue menor en el grupo operado en un solo acto (7%) versus los relaparotomizados (10%) sin embargo esto no fue significativo ($p=0.50$).

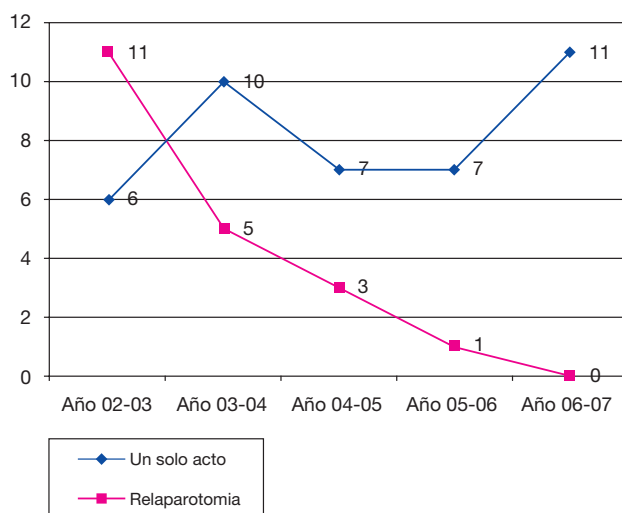
Es importante recalcar que conforme avanzaban los años del estudio fue mas frecuente efectuar una necrosectomía en un solo acto siendo poco común tener que re-laparotomizar a un paciente, teniendo durante los dos últimos años solo un paciente que requirió una nueva necrosectomía. (grafico 1)

Por lo cual se puede concluir que la necrosectomía en un solo acto si es posible y disminuye significativamente las complicaciones médicas, quirúrgicas así como la estancia hospitalaria y los costos.

Tabla 5: Comparación entre la necrosectomía en un solo acto y la cirugía de relaparotomía para tratar la necrosis pancreática.

	Un solo acto n=42	Re-laparotomía n=19	p
Numero de Cirugías	1	2(2-4)	0,000
Edad	56(15-80)	49(34-81)	0,125
Necrosis Infectada	30(71.4%)	15(78.9%)	0,388
Día de la Cirugía	35(13-65)	33(12-89)	0,645
Complicación Qx	10(23.8)	10(52.6)	0,026
Morbilidad	19(45%)	11(58%)	0,36
Estancia	59(27-114)	73(33-110)	0,013
Mortalidad	3(7.1%)	2(10,5%)	0,5

Gráfico 1: Comparación de numero de cirugías por año de acuerdo a la necesidad de relaparotomizar a un paciente



BIBLIOGRAFÍA

1. CRAIG RM, DORDALE M, MYLES L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975;83:831-2.
2. HOWES R, ZUIDEMA GD, CAMERON JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975;18:197-200.
3. FINCH WT, SAWYERS JL, SCHENKERS A. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-71.
4. PEDERZOLI P, BASSI C, VESENTINI S, CAMPEDELLI A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
5. SAINIO V, KEMPPAINEN E, PUOLAKKAINEN P, TAAVITSAINEN M, KIVISAARI L, VALTONEN V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-7.
6. DELCENSERIE R, YZET T, DUCROIX JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198-201.
7. OLDFIELD EC. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: the never-ending controversy. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005 Fall;5(4):183-94.
8. ISENMANN R, RUNZI M, KRON M, KAHL S, KRAUS D, JUNG N, MAIER L, MALFERTHEINER P, GOEBELL H, BEGER HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):997-1004
9. MAZAKI T, ISHII Y, TAKAYAMA T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):674-84.
10. XIONG GS, WU SM, WANG ZH. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Med Princ Pract*. 2006;15(2):106-10
11. SCHWARZ M, ISENMANN R, MEYER H, BEGER HG. Antibiotika bei nekrotisierender pancreatitis. Ergebnisse einer kontrollierten studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:356-61.
12. DELLINGER P, TELLADO J, MD, SOTO N, MD, ASHLEY S, BARIE PH, DUGERNIER T, IMRIE C, JONSON C, KNAEBEL H, LATERRE P, MARAVI-POMA E, KISSLER O, SANCHEZ-GARCIA M, UTZOLINO S. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study *Ann Surg* 2007;245: 674-683)
13. DAMBRAUSKAS Z, GULBINAS A, PUNDZIUS J, BARAUSKAS G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina*. 2007;43(4):291-300.

14. VILLATORO E, BASSI C, LARVIN M, Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. No.: CD002941
15. KAZUNORI T, TADAIRO T, YOSHIFUMI K, KOICHI H, TOSHIHIKO M, MASAHIRO Y, MIHO S, MASAHIKO H, YASUTOSHI K, SHUJI I, MASARU K, MAKOTO O, and Seiki M. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2006) 13:42-47
16. BARREDA L, TARGARONA J, CALISTO JL, YAZAWA L, GARATEA R Is the prophylactic antibiotic therapy with Imipenem effective for patients with pancreatic necrosis? Preliminary Results. Papers Submitted to the 39 meeting of the European Pancreatic Club 4-7 July ,2007 Newcastle England.
- 17) FUNARIU G, BINTINTAN V, SEICEAN R, SCURTU R. Surgical treatment of severe acute pancreatitis. *Chirurgia (Bucur)*. 2006 Nov-Dec;101(6):599-607.
- 18) BEGER HG, BUCHLER M, BITTNER R, ET AL. NECROSECTOMY AND POSTOPERATIVE LOCAL LAVAGE IN NECROTIZING PANCREATITIS. *BR J SURG*. 1988;75:207-712.
- 19) TSIOTOS GG, LUQUE-DE LEON E, SOREIDE JA, et al. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg*. 1998;175:91-98.
- 20) BEGER HG. Operative management of necrotizing pancreatitis: necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac. *Hepatogastroenterology*. 1991;38:129 -133.
- 21) C. BASSI G. BUTTURINI M. FALCONI R. SALVIA I. FRIGERIO P. PEDERZOLI; Outcome of Open Necrosectomy in Acute Pancreatitis *Pancreatology* 2003 3; 128-32
- 22) ISAJI S, TAKADA T, KAWARADA Y, HIRATA K, MAYUMI T, O YOSHIDA M, SEKIMOTO M, HIROTA M, KIMURA Y, TAKEDA K, KOIZUMI M, OTSUKI M, MATSUNO S JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2006) 13:48-55
- 23) AVERY B. NATHENS, J. RANDALL CURTIS, RICHARD J. BEALE, DEBORAH J. COOK, RUI P. MORENO, JACQUES-ANDRE ROMAND, SHAWN J. SKERRETT RENEE D. STAPLETON, LORRAINE B. WARE, CARL S. WALDMANN, Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 12
- 24) WERNER J, HARTWIG W, HACKERT T, BUCHLER MW. Surgery in the treatment of acute pancreatitis—open pancreatic necrosectomy *Scand J Surg*. 2005;94(2):130-4.
- 25) UHL W, WARSHAW A, IMRIE C, BASSI C, MCKAY CJ, LANKISCH PG, CARTER R, DI MAGNO E, BANKS PA, WHITCOMB DC, DERVENIS C, ULRICH CD, SATAKE K, GHANEH P, HARTWIG W, WERNER J, MCENTEE G, Neoptolemos JP, Buchler MW; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 2002;2(6):565-73
26. BARREDA L, TARGARONA J RODRÍGUEZ C. Protocolo para el manejo de la Pancreatitis Aguda Grave con necrosis. *Rev Gastroenterología del Perú* Vol 25 N 2 2005
27. RODRIGUEZ JR, RAZO AO, TARGARONA J, THAYER SP, RATTNER DW, WARSHAW AL, FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO C. 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
28. BARREDA, L.; TARGARONA, J.; RODRIGUEZ, C.; Garatea, R. One Stage Necrosectomy: A useful technique for treating pancreatic necrosis. *Pancreas* 2006 33(4), 446

CORRESPONDENCIA

Dr. Javier Targarona Modena
 Hospital Edgardo Rebagliati
 Lima Perú
 Tel.7123000 (441)
 Cel 97912461 98116568
 email: jtargaronam@viabcp.com