

CONTRIBUCION ESPECIAL

Protocolo para el manejo de la Pancreatitis Aguda grave con necrosis

Luis Barreda C.*, Javier Targarona M.**, César Rodríguez A.***

RESUMEN

La Unidad de Pancreatitis Aguda Grave del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se forma oficialmente en año 2000. Hasta la fecha tenemos más de 195 pacientes tratados con Necrosis Pancreática, todos atendidos bajo un protocolo de manejo el cual presentamos. Esto nos ha servido para poder protocolizar el tratamiento y comparar resultados con grupos de trabajo de otras partes del mundo.

Este Protocolo surge de nuestra experiencia así como la de otros colegas del extranjero con vastos conocimientos en esta patología con los cuales mantenemos estrecho contacto.

PALABRAS CLAVE: Pancreatitis aguda, protocolos.

SUMMARY

The Severe Acute Pancreatic Unit of Edgardo Rebagliati Martins National Hospital was officially created in the year 2000. Up to date, we have cared for more than 195 patients with Pancreatic Necrosis. All of them have been treated under a management protocol presented by us. This has helped us to standardize treatment and also to compare results with work groups around the world.

This Protocol comes from our own experience and that of our colleagues abroad with a wide knowledge in this kind of pathology abroad, with whom we maintain close ties.

KEY WORDS: Acute pancreatitis, protocols.

* Jefe del Servicio de Cirugía de Emergencia, Jefe de la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave

** Cirujano del Servicio de Hígado Vías Biliares y Páncreas, Unidad de Pancreatitis Aguda Grave

*** Cirujano del Servicio de Cirugía de Estómago, Duodeno, Unidad de Pancreatitis Aguda Grave

ESTRATIFICACIÓN Y MEDIDAS INICIALES

La primera medida a tomar luego de tener el diagnóstico de pancreatitis aguda (P.A.) es la estratificación del paciente en una forma leve o grave. Esto se lleva a cabo dentro de las primeras 48 horas, usando los criterios de Ranson, A.P.A.C.H.E: II y Proteína C Reactiva. (Tabla 1). Una vez estratificado el paciente como P.A. leve (PAL), este puede pasar al servicio de gastroenterología o medicina interna. En los casos de pancreatitis grave (PAG), el paciente pasa inmediatamente a la Unidad de Cuidados Intensivos para su manejo, independientemente que presente falla orgánica o no.

Durante la fase de estratificación el manejo hemodinámico de

TABLA 1.- Comparación de los criterios pronósticos más usados en la UPAG del HNERM- Lima, Perú (APACHE y PCR) y porcentaje de necrosis presentado de acuerdo a la infección o no de la necrosis.

	N. Estéril	N. Infectada
APACHE II *	11 (3-21)	16 (6-31)
P.C.R. mg/l		188(12-525)
252(29-534)		
Necrosis Pancreática		
30%	30%	27%
31-50%	46%	36%
>50%	24%	36%

los líquidos es piedra angular en el tratamiento de la PAG, se debe efectuar una adecuada reposición intravenosa de las pérdidas de líquidos y electrolitos para evitar la hipotensión por hipovolemia, así como la hemoconcentración, oliguria, uremia y taquicardia. Esta demostrado que esta primera medida disminuye la gravedad de las complicaciones sistémicas, como son la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia renal aguda.

Se debe colocar SNG solamente a los pacientes que presenten íleo paralítico o presenten náuseas acompañadas de vómitos, esto nos ayudara a prevenir la aspiración en los casos mas graves, la sonda se retira una vez reiniciada la motilidad intestinal.

El uso de ranitidina (bloqueadores H₂) o inhibidores de la bomba de protones no mejora la evolución de la enfermedad, existen estudios que han corroborado un aumento en la incidencia de complicaciones sépticas en pacientes críticos, a los cuales se les indicaba ranitidina, con respecto a los que se les indicaba sucralfato.

El control del dolor en estos pacientes se debe de efectuar con analgésicos que no produzcan espasmo del esfínter de Oddi, como la Meperidina o el Tramadol.

PANCREATOCOLANGIOGRAFÍA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA

Es el primer procedimiento a realizar en un paciente con PAG de etiología biliar en el cual se sospeche de una impactación sostenida de un cálculo en la vía biliar distal.

Se plantea esta situación en presencia de fosfatasa alcalina, GGTP elevada o bilirrubinemia mayor de 5 mg/dl, y en los casos que presenten un colédoco mayor de 10 mm o diagnóstico de

colangitis aguda. (1, 2, 3)

Esta actitud es precoz, dentro de las 72 horas de ingreso del paciente, después ya no tiene razón de que se realice este procedimiento, porque el cálculo en la mayoría de los casos ya migro al tubo digestivo. (1, 2, 3, 4)

TOMOGRAFÍA

La Tomografía axial computarizada es el “gold-standard” del diagnóstico de la PAG, se debe de indicar en todos los casos de Pancreatitis Aguda Grave, no teniendo ninguna indicación en los pacientes con Pancreatitis de tipo Leve. Determinar la presencia de necrosis pancreática es de suma importancia ya que el tratamiento varía considerablemente en relación a una PAG con o sin necrosis. (Figura 1).

El uso de los criterios pronósticos, más los hallazgos encontrados en la TAC mejora la estimación de la evolución e identifica a los pacientes con alto riesgo de compli-



Figura 1. Necrosis Pancreática donde se evidencia la presencia de gas en pacientes de la U.P.A.G del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

caciones.

En la unidad por rutina utilizamos la tomografía helicoidal, con contraste en fase dinámica, esta se solicita al tercer día del inicio de la enfermedad, debido a que la necrosis se instaura en la fase inicial, entre el primero y el cuarto día, siendo muy poco frecuente que esta si no se instauró hasta entonces lo haga más tarde. Evitando así las tomografías solicitadas en las primeras horas de iniciado el cuadro que pueden llevar a resultados falsos negativos y a gastos innecesarios.

En los pacientes que presentan insuficiencia renal con creatinina > 2mg/dl se solicita una resonancia magnética evitando el uso de sustancia de contraste o en su defecto se indica la TAC con contraste siempre y cuando el paciente luego de esta, pueda ser dializado, de igual manera en aquellos pacientes gestantes que presenten P.A.G. se debe solicitar resonancia magnética para su

diagnóstico

En la U.P.A.G. hemos logrado protocolizar las solicitudes de TAC, teniendo en cuenta la evolución natural de la necrosis pancreática, de tal manera que ha dichos pacientes se les programa TAC helicoidal a la estratificación (72 horas de inicio del cuadro), a la cuarta semana, a la sexta semana y octava semana; a menos que el paciente presente deterioro clínico significativo. (Figura 2).

Existe una relación directa entre el tamaño de la necrosis y la severidad del cuadro. Ver Tabla 2.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

Algunos estudios han demostrado beneficio con el uso del antibiótico profiláctico en los pacientes con necrosis pancreática, todos estos estudios incluso los prospectivos fueron pequeños y

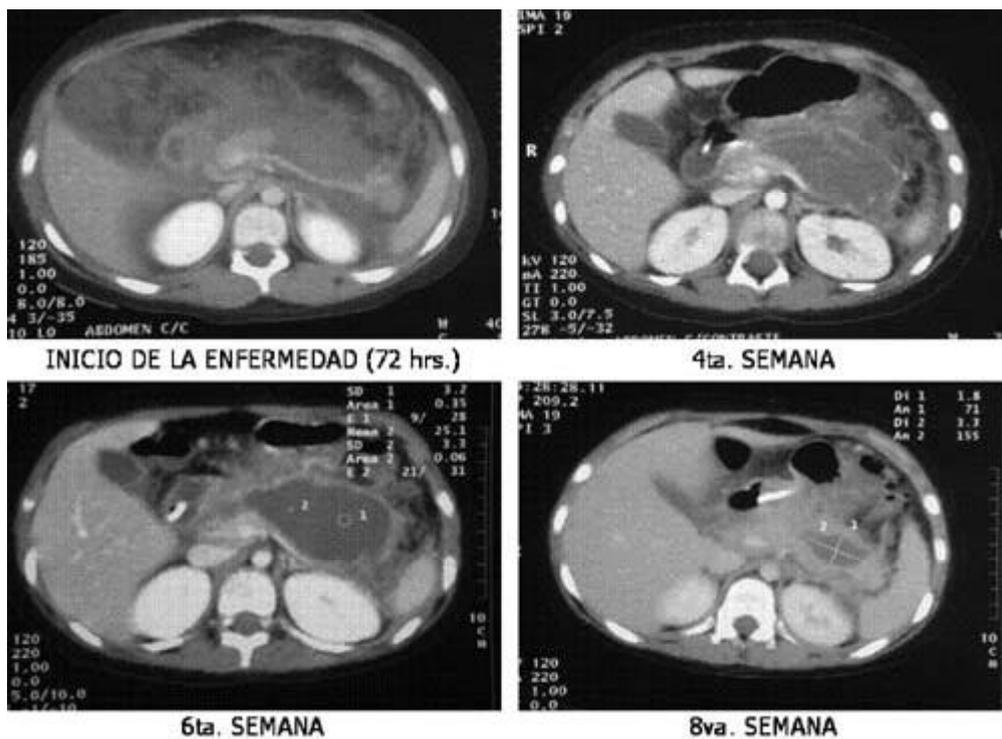


Figura 2. Evolución Tomográfica de los pacientes que no se infectaron en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M., Lima – Perú.

Tabla 2. Evaluación de la severidad del cuadro de acuerdo a la cantidad de necrosis presentada en la Tomografía Helicoidal, en la U.P.A.G del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

Porcentaje de Necrosis	< 50% n=59	> 50% n=24
APACHE II	12(3-31)	11(7-15)
P.C.R. mg/l	155(15-534)	210(12-318)
N. Infectada	44%	54%
N. Estéril	56%	46%
Falla orgánica	49%	58%
Mortalidad	10%	16%

la data no fue uniforme, la utilización de esta terapia todavía es controversial siendo un tema de debate en la actualidad, sobre todo luego de la publicación del trabajo de Isenmann y Beger en abril del 2004, el cual demostró que no hubo beneficios al usar antibiótico terapia con respecto a prevenir la infección de la necrosis pancreática.⁽²⁸⁾

Durante la última conferencia de Consenso realizada en Abril del 2004 en la ciudad de Washington donde se tocó este tema, se discutió sobre la posibilidad de no utilizar antibiótico profiláctico en las PAG con necrosis, las conclusiones fueron que en la actualidad todavía se tiene que seguir utilizando antibiótico terapia profiláctica hasta que hallan más evidencias de que estos no tienen buenos resultados.

La profilaxis antibiótica debe ser indicada solamente a los pacientes con P.A.G. que presenten colecciones agudas líquidas o necrosis pancreática.^{(1, 5, 6, 7).}

Esta se debe de iniciar en cuanto tengamos evidencia ecográfica o tomográfica de colecciones o necrosis peri o intra pancreáticas y suspenderla a los 15 días, si no existen complicaciones; en los casos que existan necesidad de terapia antibiótica como tratamiento se debe de continuar con el mismo antibiótico o cambiar basándose en el antibiograma.^(1, 5, 6, 7, 8, 9)

La efectividad clínica potencial de cada antibiótico en la PAG, fue evaluada mediante el cálculo de un factor de eficacia (F.E.) que toma en cuenta la frecuencia de las bacterias encontradas en el tejido infectado y la penetración del antibiótico en tejido pancreático esta escala va de 0 a 1 punto, siendo el mejor antibiótico para profilaxis el que más se acerque al 1.

El imipenem, las quinolonas y el metronidazol alcanzan elevados niveles en tejido pancreático con fuerte actividad bactericida, teniendo un F.E.0.98-0.96.

Debido a esto la U.P.A.G. utiliza dos tipos de esquemas de acuerdo a la disponibilidad de antibióticos, Imipenem de 500 mg E.V. cada 6 horas por catorce días o ciprofloxacino 400 mg E.V. cada 12 horas, más metronidazol 500 mg E.V. cada 8 horas, también por 14 días.

TERAPIA NUTRICIONAL

La terapia nutricional forma parte integral del tratamiento de los pacientes, por lo que cumple un papel crucial en el manejo la pancreatitis aguda. Esta se debe de reservar solamente a los pacientes con PAG. La terapia nutricional se debe de iniciar precozmente en todos los pacientes que presentan una pancreatitis aguda grave.

En la Unidad utilizamos la nutrición enteral total (NET), esto debido a que la NET es superior a la Nutrición Parenteral Total (NPT), por los siguientes motivos:

- Es menos costosa.
- Aporta glutamina y así evita la atrofia de la mucosa intestinal impidiendo la traslocación bacteriana del intestino.
- Evita la sepsis por catéter tan frecuente en los pacientes críticos.
- No produce respuesta hipermetabólica al stress.

Además, utilizamos la NET dentro de las 72 horas del ingreso como tratamiento profiláctico para evitar la infección de la necrosis pancreática, al evitar la traslocación bacteriana del intestino, existiendo además una probada disminución de las complicaciones sépticas como neumonía, abscesos y bacteriemia en los paciente que utilizan NET.

La sonda utilizada es la de tipo Freka 8 fr, la cual es colocada por los miembros de la Unidad con ayuda de fluoroscopia, dejándola en las primeras asas yeyunales. (Figura 3).^(1,10,11,12,13,14,15)

En un estudio realizado por nosotros pudimos comprobar la superioridad de la NET asociada al antibiótico profiláctico en prevenir la infección de la necrosis pancreática en comparación a la terapia con NPT más antibiótico terapia profiláctica. Ver Tabla 4.

Por lo que creemos que la NET podría ser la verdadera manera de efectuar profilaxis en los pacientes con pancreatitis aguda con necrosis.⁽¹⁶⁾



Figura 3.- Sonda de alimentación enteral colocada en el yeyuno proximal en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

PUNCIÓN CON AGUJA FINA

En los pacientes que presenten signos de sepsis se debe evaluar la posibilidad de efectuarles una punción por aguja fina (PAF) para descartar la infección de la necrosis, siempre comprobando que no exista un foco infeccioso extra pancreático.

Los siguientes signos indicaran la punción en pacientes con PAG con necrosis, si se cumplen dos o más signos entonces esta indicada la punción por aguja fina.

Tabla 4.- Presencia de infección o no en la necrosis y mortalidad de acuerdo al tipo de nutrición recibida en los pacientes tratados en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M. Lima- Perú.

Tipo de Necrosis	N.P.T.	N.E.T.
Infectada	32 (74%)	9 (20%)
Estéril	11 (26%)	35 (80%)
Mortalidad	15 (35%)	2 (5%)

- Fiebre > 38° o hipotermia persistente por más de dos días
- Leucocitosis > de 12,000 ó leucopenia < de 4,000
- Bandas > 10%
- Frecuencia cardiaca > 90/min
- Frecuencia respiratoria > 20/min. ó PCO₂ < 32 mmHg

Al realizar la punción se solicitara una tinción de Gram y cultivo para gérmenes comunes, anaerobios y hongos.

La punción por aguja fina la efectúa la Unidad de Radiología Intervencionista (URVI), mediante guía ecográfica (Figura 4), teniendo una efectividad bastante buena, con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 90%. Ver Tabla 5.

Es importante indicar que durante la primera semana los signos de "sepsis" pueden ser confundidos con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que presentan estos pacientes, lo cual no indicaría la punción por aguja fina. Por lo cual estos criterios no se aplican durante la primera semana de inicio de la enfermedad. Además se ha visto una muy baja frecuencia de infección de la necrosis durante la primera semana de inicio del cuadro. (Figura 5)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La regla de oro en el manejo de la PAG con necrosis es siempre tratar de manejar a estos pacientes con tratamiento médico, dejando

Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad de la Punción por aguja fina en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M., Lima - Perú

Sensibilidad	83%
Especificidad	90%
PPV	95%
NPV	69%



Figura 4. Toma de muestra de necrosis pancreática mediante PAF por ecografía. URVI - H.N.E.R.M. Lima-Perú.

el tratamiento quirúrgico para casos seleccionados. ^(1,17,18)

Es de suma importancia resaltar que una necrosectomía temprana a un paciente con pancreatitis aguda grave altera el curso natural de la enfermedad, aumentando las complicaciones pancreáticas sépticas y la mortalidad. ^(17,18,19)

En estos momentos existe un consenso general de los cirujanos que manejamos esta patología en la cual se debe de retrasar la cirugía (necrosectomía) lo más que se pueda, existiendo situaciones

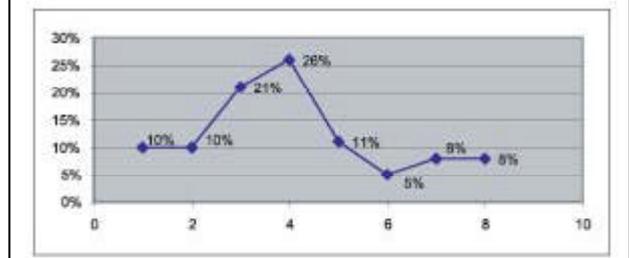


Figura 5. Frecuencia de presentación de la necrosis pancreática de acuerdo a la semana de inicio de la enfermedad en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

muy puntuales en las cuales se debe operar un paciente con PAG siendo la infección de la necrosis pancreática la indicación quirúrgica por excelencia. ^(17,18,19,20,21,22,23)

La intención de la cirugía es reseca la necrosis infectada, eliminando así el foco infeccioso intra pancreático, el cual es el responsable del 80% de las muertes por PAG. El operar una necrosis estéril no beneficia en lo absoluto al paciente, así como operar al paciente en los primeros días de la enfermedad, debido a que la infección no se ha establecido en el páncreas, esto lo único que produce es generar mayor morbi mortalidad para el paciente. Ver Tabla 6.

Las indicaciones para proceder al tratamiento quirúrgico en los pacientes con necrosis pancreática comprobada son las siguientes:

tes:

- Punción por aguja fina 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.
- Pancreatitis persistente; luego de la séptima semana los

Tabla 6. Cuadro comparativo entre pacientes con necrosis estéril vs. necrosis infectada, en la U.P.A.G. del HNERM. Lima-Perú.

	N.E.	N.I.
Pacientes**	(n=55)	(n=38)
Falla Orgánica	34%	63%
Tx Médico	85%	0
Tx Quirúrgico	14%	100%
Reinicio de la Vía Oral(días)	40(19-76)	48(8-84)
Estancia Hospitalaria (días)	53(11-101)	71(30-124)
Morbilidad	45%	65%
Mortalidad	3.60%	21%

paciente que continúan con dolor abdominal, febrícula, o no toleran la dieta, son sometidos a intervención quirúrgica resultando aproximadamente el 20% con infección de la necrosis. (1,18,19)

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica utilizada por nosotros es la de tipo cerrada con irrigación continua, con tubos de sumidero del tipo Abramson de tres lúmenes, esto nos permite irrigar y aspirar continuamente la zona de necrosis efectuando un lavado continuo y recolectando restos de necrosis que pudieran haber quedado luego de la cirugía. (Figura 6) (18,19).

Utilizamos una incisión mediana y una técnica quirúrgica reglada con un abordaje doble a la celda pancreática a través del epiplón gastro cólico y el meso colon transverso. (Figura 7)

Últimamente estamos utilizando el abordaje retro peritoneal con una incisión de lumbotomía en aquellos pacientes que presentan necrosis localizada fuera de la celda pancreática, (área peri renal y pélvica) las cuales no tienen acceso por vía abdominal, pudiendo así llegar fácilmente y abordar la zona de necrosis retroperitoneal que sería de muy difícil manejo por vía abdominal. (Figura 8) (24,25,26,27) .

El paciente se reopera a necesidad de acuerdo a los controles por tomografía, los cuales se realizan de acuerdo a la evolución del paciente, habiendo disminuido el número de reoperaciones sustancialmente en los últimos casos de 5 a 1 intervención quirúrgica por paciente.



Figura 6. Pieza operatoria luego de necrosectomía pancreática en los pacientes que llegaron al tratamiento quirúrgico en la U.P.A.G. del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

Los tubos de drenaje se recambian si es reoperado el paciente; la irrigación a través de los tubos Abramson se realiza con suero fisiológico aproximadamente con 20 lt cada 24 hrs., con una presión de succión de 60 mmHg. (19,23)



Figura 7. Técnica cerrada con incisión mediana en pacientes con necrosectomía en la U.P.A.G del H.N.E.R.M. Lima-Perú.



Figura 8. Necrosectomía por lumbotomía en la U.P.A.G del H.N.E.R.M. Lima-Perú.

BIBLIOGRAFÍA

1. UHL W, WARSHAW AL, IMRIE C, BASSI C, MCKAY C, LANKISCH P, CARTER R, DI MAGIO E, BANKS P, WHITCOMB D, DERVENIS C, ULRICH CH, SATAKE K, GHANEHP, HARTWING W, WERNER J, MCENTEE G, NEOPTOLEMOS J, BUCHLER M. I.A.P. guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003 3(2) 565-563.
2. COTTON P: State of the art lecture: ERCP - beyond the technology, in, Siegel J, Haber G (moderators): ERCP [Wednesday, May 19, ASGE Topic Forum]. *Digestive Disease Week, Orlando, Fla, 1999.*
3. FREEMAN ML, NELSON DB, DISARIO JA, et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study, in, Siegel J, Haber G (moderators): ERCP [Wednesday, May 19, ASGE Topic Forum]. *Digestive Disease Week, Orlando, Fla, 1999.*
4. CARR D.: E.R.C.P.: Technology for a new millennium. *Digestive disease week Day 4 May 19 1999.*
5. BASSI, C., FALCONI, M., TALAMI, G., UOMO, G., PAPACCIO, G., DERVENIS, C., SALVIA, R., BERTAZZONI MINELLI, E., PEDERZOLI, P. Controlled Clinical Trial of Pefloxacin Versus Imipenem in Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 1998 115: 1513-1517
6. SAINO V, KEMPPAINEN P, POULALLAINEN P, et al Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis *Lancet* 1995; 346: 663-7.
7. RATSCHKO M, FENNER T, LANKISCH P, The role of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis, *Gastroenterol Clinics* 1999 Sept 28 3. 241-59
8. PEDERZOLI P, BASSI C, VESENTINI S, CAMPEDELLI A, Randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993 176 480-483
9. SCHMID, S W, UHL, W, FRIESS, H, MALFERTHEINER, P, BUCHLER, M W The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999 45: 311-311
10. MC CLAVES, GREENE L, SNIDER H, MAKK L, et al Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN Jan/Feb 1997* 21 (1). 14-20
11. POPOVICH M, It's alimentary: Early enteral nutrition is better. *Crit Care Med* 2001 29(12) 2387-88.
12. AMMORI B, Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis *Pancreas* 2003 26 (2) 122-29.
13. LEHOCKY P, SARR M, Early enteral feeding in severe acute pancreatitis: Can it prevent secondary pancreatic (super) infection? *Dig Surg* 2000 17:571-577.
14. FOITZIK T, KRUSCHEWSKI M, KROESEN A.J, HOTZ H.G, EIBIL G, BUHR H.J, Does glutamine reduce bacterial translocation? A study in two animal models with impaired gut barrier. *Int J Colorectal Dis* 1999 14:143-149.
15. MARIK P, ZALOGA G, Early enteral nutrition in acute ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001 29, N12. 2264-70
16. TARGARONA J, BARREDA L, ARROYO C, ORELLANA A, PORTANOVA M, Total enteral Nutrition as prophylaxis for Pancreatic Necrosis infection in severe acute Pancreatitis. *Pancreatology* n 3 vol 6 2003.
17. MIER J LUQUE DE LEON E, CASTILLO A. Early vs. Late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173(2) 71-75.
18. WARSHAW AL Pancreatic necrosis. To debride or not to debride – that is the question *Ann Surg* 2000; 232(5) 627-629.
19. FERNANDEZ DEL CASTILLO C, RATTNER DW, MAKARY MA, Debriment and close packing for the treatment of necrotizing pancreatitis *Ann Surg* 1998; 228(5) 676-684.
20. BUCHLER P, REBER H, Surgical approach in patients with acute pancreatitis, Is infected or sterile necrosis an indicator in whom should this be done, when and why?. *Gastroenterol Clinics* 1999; 28 (3). 661-71
21. BUCHLER M, GLOOR B, MULLER CA, FRIESS H, SEILER C, UHL W. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment

strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000 232(5). 619-26

22. BARREDA CL, TARGARONA J, Tratamiento quirúrgico de la necrosis pancreática en el H.N.E.R.M. *Rev Gastroenterolog del Perú* 2002 22 120-127.
23. BASSI C, BUTTURINI G, FALCONI M, SALIA R, FRIGERIO I, PEDERZOLI P, Outcome of open necrosectomy in acute panceatitis *Pancreatology* 2003 3(2) 128-32
24. CASTELLANOS G, SERRANO A, PINERO A, BRU M, PARRAGAS M, MARIN P, PARRILLA P. Retroperitoneoscopy in the managment of drained infected pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2001 April 53 (4). 1060-3
25. FAGNIEZ PL, ROTMAN N, KRACHT M. Direct retroperitoneal approach to necrosis in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:264-7.
26. VILLAZON A, VILLAZON O, TERRAZAS F, RANA R. Retroperitoneal drainage in the management of the septic phase of severe acute pancreatitis. *World J Surg* 1991;15:103-8.
27. BARREDA L, TARGARONA J, CARBAJAL R. Tratamiento quirúrgico de la Pancreatitis aguda grave en América Latina Capitulo 15 *Medicina Critica Practica Pancreatitis aguda grave manejo integral*. 2003. 147-163.
28. ISENMANN, RUNNZI, KRON, KAHL, GRAUS, JUNG, MAIER, MALFERTHEINER, GOEBELL, BEGER. Prophylactic Antibiotic Treatment in Patients with Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. Reprinted from *Gastroenterology*, Volumen 126, Number 4, April 2004. 997-1004