

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014 Ago;14(7):e6004 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6004

¿Es beneficiosa la profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda?

Is antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis beneficial?

Autores: Gabriel Rada^(1,2,3,4,5), José Peña^(1,2,5)

Filiación:

⁽¹⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾GRADE working group

⁽⁴⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁵⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rada G, Peña J. Is antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis beneficial? *Medwave* 2014 Ago;14(7):e6004 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6004

Fecha de publicación: 6/8/2014

Resumen

Existe controversia sobre los efectos del uso de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, identificamos 15 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 19 estudios aleatorizados. Los combinamos mediante un metanálisis y generamos tablas de resumen de resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de antibióticos profilácticos podría disminuir la mortalidad y el tiempo de hospitalización en pacientes con pancreatitis aguda, pero la calidad de la evidencia es baja. La probabilidad que la aparición de nueva evidencia cambie lo que sabemos es alta.

Abstract

There is controversy about the effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 19 databases, we identified 15 systematic reviews including 19 randomised studies overall. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings following the GRADE approach. We concluded that prophylactic antibiotics may reduce mortality and length of hospitalization in patients with acute pancreatitis, but the quality of the evidence is low. The probability that future evidence change what we know is high.

Problema

La pancreatitis aguda puede asociarse a importante morbilidad y mortalidad. Si bien la mayoría de los casos son leves, un subgrupo de pacientes desarrolla una forma grave de la enfermedad, en la cual aparecen disfunción de órganos y/o complicaciones locales, como la necrosis pancreática.

Buena parte de la morbimortalidad está relacionada a la aparición de infección del área necrótica, ya sea sistémica o bien secundaria, típicamente a partir de la segunda semana de iniciado el cuadro.

En este escenario, el uso de antibióticos profilácticos se ha planteado como una alternativa para evitar estas complicaciones; sin embargo, su uso es controvertido.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de la evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- El uso de antibióticos profilácticos podría disminuir la mortalidad y el tiempo de hospitalización en pacientes con pancreatitis aguda, pero la calidad de la evidencia es baja.
- A pesar del gran número de revisiones y estudios existentes, que pueden sugerir que el tema está agotado, lo más correcto es decir que "no hay suficiente evidencia" aún.
- La probabilidad de que la aparición de nueva evidencia cambie lo que sabemos, es alta. Cualquier recomendación que se emita en la actualidad deberá ser reanalizada a la luz de nueva evidencia.

Contexto

En pacientes con pancreatitis aguda severa se distingue una etapa inicial, en que las complicaciones son consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica, y una segunda etapa en que aparecen complicaciones infecciosas (infección secundaria del área necrótica o infección sistémica) típicamente a partir de la segunda semana de iniciado el cuadro. Por lo tanto, existe una ventana de oportunidad durante la cual se podría prevenir

la aparición de complicaciones infecciosas, mediante el uso de antibióticos que cubran los microorganismos más frecuentemente implicados (gramnegativos principalmente) y que tengan una llegada adecuada al tejido pancreático en las condiciones patológicas propias de la pancreatitis. Desafortunadamente, el uso de antibióticos se asocia a la aparición de otras complicaciones (por ejemplo, diarrea por *Clostridium difficile*) y efectos adversos.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).</p>	<p>Encontramos 15 revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[13],[14],[15],[16] incluyendo una actualización [12].</p> <p>Estas incluyen 19 estudios aleatorizados publicados en 20 artículos [17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33],[34],[35],[36].</p> <p>La mayoría de las revisiones incluye estudios de pacientes con pancreatitis necrotizante [1],[3],[7],[8],[10],[12],[13],[14], pancreatitis severa [4],[5],[9],[15],[16] o ambas [7],[10],[12].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios.</p>	<p>La mayoría de los estudios incluyó pacientes con pancreatitis necrotizante [17],[27],[30],[33], pancreatitis severa [25],[31],[32],[36], cualquiera de las dos condiciones [22],[26],[29],[35], o pancreatitis necrotizante severa [20],[24],[28].</p> <p>Un estudio incluye pacientes con pancreatitis alcohólica con dos o más colecciones [19] y tres estudios antiguos incluyeron pacientes basándose sólo en criterios clínicos y bioquímicos [18],[21],[23].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios.</p>	<p>Todos los estudios excepto uno [25] utilizaron antibióticos endovenosos.</p> <p>Dos estudios utilizaron ampicilina [18],[21], uno ampicilina o lincomicina [23], seis imipenem [17],[26],[27],[28],[35],[36], dos meropenem [20],[34], uno ciprofloxacino [22] y tres utilizaron una combinación de ciprofloxacino con metronidazol [24],[32],[33].</p> <p>Cinco estudios permitieron diferentes opciones de antibióticos [19],[20],[25],[29],[30].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron.</p>	<p>Todos los estudios midieron mortalidad, pero sólo tres midieron tiempo de hospitalización. Otros desenlaces reportados fueron: desarrollo de infección pancreática o peripancreática, desarrollo de infección fúngica, requerimiento de intervención quirúrgica, aparición de infección no pancreática, sepsis.</p>

Resumen de los resultados

La siguiente información está basada en 19 estudios que incluyen 1.178 pacientes.

Antibióticos profilácticos comparados con placebo

Todos los estudios evaluaron mortalidad, pero solo tres estudios (153 pacientes) midieron tiempo de hospitalización.

- El uso de antibióticos profilácticos podría disminuir la mortalidad y el tiempo de hospitalización en pacientes con pancreatitis aguda, pero la calidad de la evidencia es baja.

Antibióticos profilácticos versus placebo en pancreatitis aguda				
Pacientes	Pancreatitis aguda			
Intervención	Antibióticos			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN antibióticos	CON antibióticos		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	133 por 1000	103 por 1000	RR 0,78 (0,58 a 1,06)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 29 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 56 menos a 8 más)			
Tiempo de hospitalización	El tiempo promedio de hospitalización en el grupo antibióticos fue 5,64 días menos		MD -5,64 (-11,01 a -0,27)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	(Margen de error: 11 días a 6 horas menos)			
Margen de error = intervalo de confianza del 95%. RR: riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del <i>GRADE working group</i> *Los riesgos SIN antibióticos están basados en el promedio de riesgo de los estudios. El riesgo con antibióticos (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Existe imprecisión importante. La decisión podría variar sustantivamente si se consideran los extremos del intervalo de confianza. Tamaño muestral muy por debajo del <i>optimal information size</i> . ² Existe riesgo de sesgo importante en muchos de los estudios.				

Matriz de antibióticos profilácticos *versus* placebo en pancreatitis aguda

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La gran mayoría de los estudios incluyó pacientes con pancreatitis aguda grave, ya sea por criterios imagenológicos o clínicos. Existe poca evidencia directa para aquellos con menor gravedad, aunque parece improbable que pudiera existir un beneficio clínicamente relevante en este grupo.
- La gran mayoría de los estudios no hace distinción de acuerdo a la etiología de la pancreatitis, por lo que esta evidencia es generalizable a todas las etiologías.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen sólo sintetiza los efectos sobre mortalidad y tiempo de hospitalización, que son los desenlaces críticos para la toma de decisión.
- Otros desenlaces pueden ser necesarios para la toma de decisión en casos individuales, pero sin mayor certeza sobre la dirección y magnitud del efecto sobre mortalidad y tiempo de hospitalización, es improbable que cambien la decisión.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- La evidencia es de baja certeza, por lo que es difícil realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios y éste puede cambiar a medida que exista más información.
- Los riesgos y costos del uso de antibióticos profilácticos son conocidos, y afectan tanto al individuo como a la población. Si existiera una reducción de mortalidad clínicamente relevante no cabe duda que el balance se inclinaría a favor de la intervención. Si el beneficio sólo fuera sobre hospitalización o sobre otros desenlaces el balance no sería tan claro.

Consideraciones de recursos

- Los antibióticos profilácticos se asocian a costos elevados, en especial en las unidades de pacientes críticos, tanto por el costo directo, como por las consecuencias de su uso excesivo.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- El número de revisiones sistemáticas que ha abordado esta pregunta es llamativamente alto. Esto refleja la relevancia de la pregunta, pero también la incertidumbre existente, lo cual se

debe principalmente a las limitaciones de los estudios primarios, tanto en su diseño (riesgo de sesgo) como tamaño muestral (el número de eventos aún es insuficiente).

- Si bien ninguna de las revisiones incluye el total de los estudios identificados en la matriz de evidencia, el resultado de las revisiones más recientes es similar al obtenido por nosotros, por ejemplo, riesgo relativo de 0,74 para mortalidad (intervalo de confianza 95%: 0,50-1,07) en la revisión más completa [16]. La interpretación que hace la mayoría de los revisores es que “no hay efecto”; sin embargo, a pesar del gran volumen de revisiones y estudios, que pueden dar la sensación de que el tema está agotado, lo más correcto es decir que “no hay suficiente evidencia”.
- Las principales guías incorporan una proporción relativamente baja de la evidencia existente y sus recomendaciones varían levemente [37],[38],[39]. Por ejemplo, la *American Gastroenterology Association* plantea que no se puede hacer una recomendación y que podría usarse en ciertos casos [38], y el *American College of Gastroenterology* realiza una recomendación fuerte en contra del uso de antibióticos profilácticos [37].
- Es importante tener presente que GRADE define de manera diferente la calidad de la evidencia para guías y revisiones sistemáticas. Para las primeras se refiere a la confianza en los estimadores del efecto; para las segundas al grado en que la confianza en los estimadores es adecuada para apoyar una decisión en particular [40].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

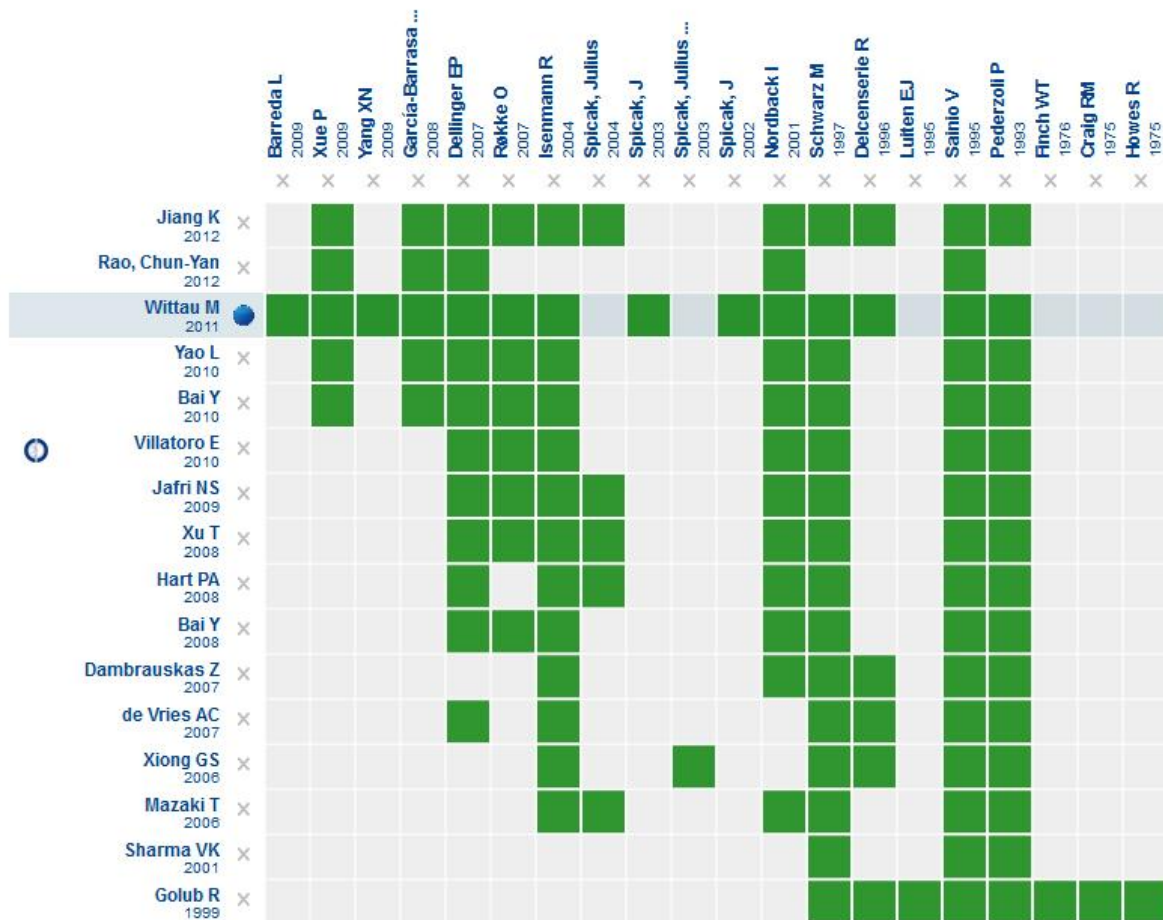
- La probabilidad que la aparición de nueva evidencia cambie lo que sabemos es alta. Cualquier recomendación que se emita en la actualidad deberá ser reanalizada a la luz de nueva evidencia.
 - No encontramos ningún estudio en curso que esté respondiendo esta pregunta.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

Matriz de evidencia

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [antibióticos profilácticos versus placebo en pancreatitis aguda](#).



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada). El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí [10.5867/medwave.2014.06.5997](https://doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997).

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

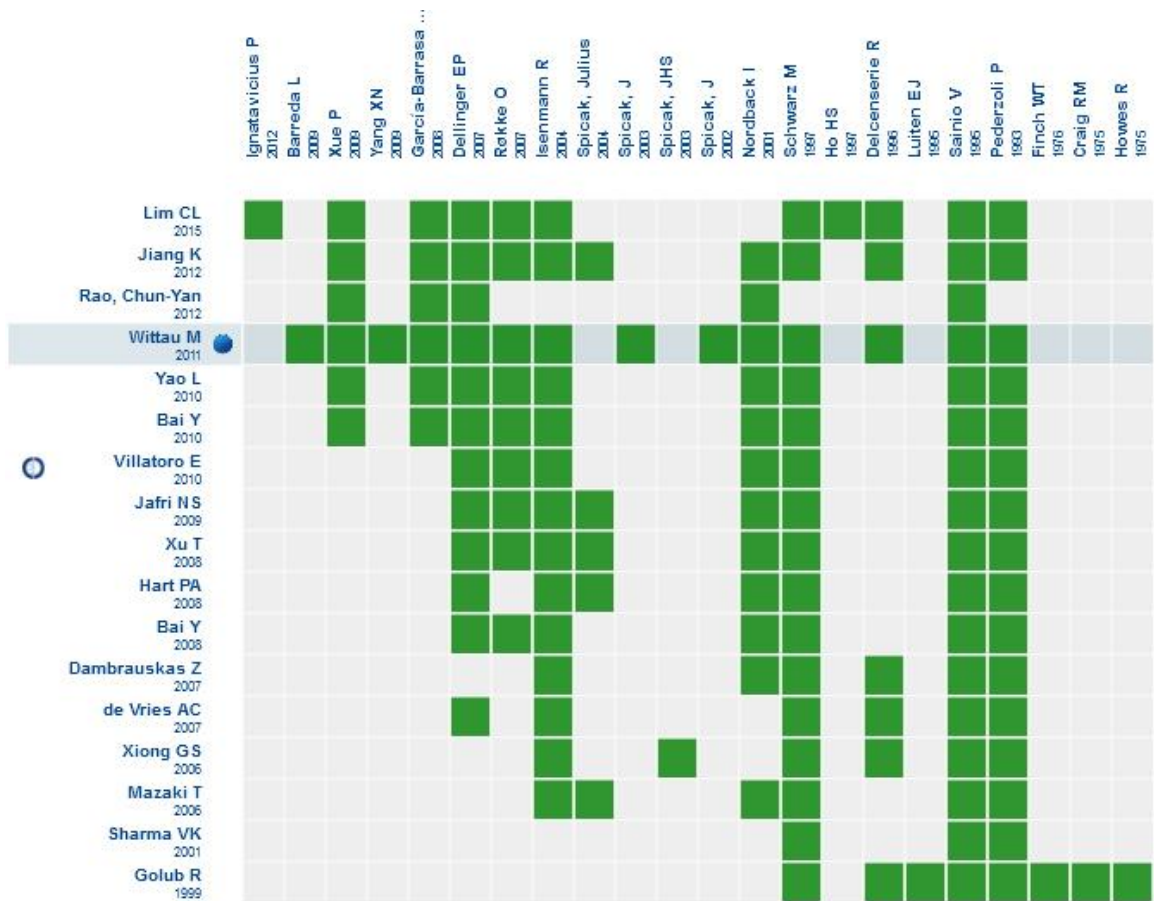
Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno

Primera actualización 05/02/2015

Autor: Gabriel Rada, José Peña

Posterior a la finalización del resumen Epistemonikos apareció una nueva revisión sistemática que responde a nuestra pregunta [\[41\]](#).

Como se puede observar en la [matriz de evidencia actualizada](#), esta revisión incluyó dos estudios observacionales que no aparecían en las revisiones sistemáticas previas [\[42\],\[43\]](#), las cuales habían incluido solo estudios controlados aleatorizados



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada). El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Las conclusiones de esta revisión sugieren que el uso de antibióticos profilácticos podría disminuir la mortalidad (riesgo relativo de 0,66 [intervalo de confianza del 95%: 0,46 a 0,95]). Nuestro resumen entregó un resultado similar, aunque menos preciso (riesgo relativo de 0,75 (intervalo de confianza del 95%: 0,54 a 1,06). Eso nos

llevaría a aumentar la certeza de la evidencia (de baja a moderada), y concluir que probablemente los antibióticos profilácticos disminuyen la mortalidad. Sin embargo, la revisión tiene algunas limitaciones que es importante señalar:

La revisión incluye nueve de los estudios ya incluidos en la matriz de evidencia, sobre un total de 19. Se menciona a cinco de ellos entre los estudios excluidos explícitamente por los autores [21],[26],[31],[32],[36] pero hay cinco que no aparecen descritos.

Los únicos estudios nuevos que identificó la revisión son los dos observacionales mencionados. La inclusión de evidencia proveniente de estudios observacionales cuando existe un conjunto de evidencia originada en estudios controlados aleatorizados es algo fuertemente desaconsejado, al igual que la realización de metanálisis que combinen los resultados de estos dos diseños. Los autores de esta nueva revisión abordan este punto presentando además del análisis global, un análisis por separado según diseño. Desafortunadamente, esto parece más confundir que aclarar.

Referencias

1. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2001;22(1):28-31. | [PubMed](#) |
2. Rao C-Y, Zhao X-Y, Hu C-L. Role of prophylactic antibiotics in the management of acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *World Chin J Digest*. 2012;20(14):1246-51.
3. Mazaki T1, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):674-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Xiong GS1, Wu SM, Wang ZH. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Med Princ Pract*. 2006;15(2):106-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, Ridwan BU, Schipper M, van Erpecum KJ, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology*. 2007;7(5-6):531-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):104-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD002941. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, Choudhary A, Puli SR, Roy PK. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J*. 2008 Nov;101(11):1126-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2009 Jun;197(6):806-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Al rehacer nuestro metanálisis excluyendo los cinco estudios mencionados, el metanálisis para mortalidad entrega un RR de 0,75 (intervalo de confianza del 95%: 0,54 a 1,06), lo cual es clínicamente indistinguible del metanálisis de nuestro resumen (0,78; intervalo de confianza del 95%: 0,58 a 1,06).

En conclusión, esta nueva evidencia no lleva a ninguna modificación en la certeza de la evidencia, los mensajes clave, ni en las consideraciones para la toma de decisión presentadas en el resumen. No obstante, es importante mencionar que nuestro resumen (y esta nueva revisión) son discordantes con lo que plantean la mayoría de las revisiones sistemáticas existentes, y también con las principales guías de práctica clínica.

10. Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(10):1249-58. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 1998 Nov-Dec;2(6):496-503. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):705-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg*. 2010;27(6):442-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(4):291-300. | [PubMed](#) | [Link](#) |
15. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 21;18(3):279-84. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Mar;46(3):261-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Barreda L, Targarona J, Milian W, Portugal J, Sequeiros J, Pando E, Calisto JL. Is the prophylactic antibiotic therapy with Imipenem effective for patients with pancreatic necrosis? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009 Mar;39(1):24-9. | [PubMed](#) |
18. Craig RM, Dordal E, Myles L. Letter: The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1975 Dec;83(6):831-2. | [PubMed](#) |
19. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(2):198-201. | [PubMed](#) |
20. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe

- acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of surgery*. 2007;245(5):674-83. | [PubMed](#) |
21. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann surg*. 1976;183(6):667-71. | [PubMed](#) |
 22. García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2009 Apr;13(4):768-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *The Journal of surgical research*. 1975;18(2):197-200. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126(4):997-1004. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann surg*. 1995;222(1):57-65. | [PubMed](#) |
 26. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis--a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg*. 2001 Mar-Apr;5(2):113-8; discussion 118-20. | [PubMed](#) |
 27. 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(5):480-3. | [PubMed](#) |
 28. Røkke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen L, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jun;42(6):771-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet*. 1995;346(8976):663-7. | [PubMed](#) |
 30. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997 Mar 21;122(12):356-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Spicak J, Hejtmankova S, Hubaczova M, Antos F, Bartova J, Cech P, et al. Antibiotic prophylaxis of infectious complications of acute pancreatitis--the results of a randomized study. *Ceská a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie*. 2003;57(6):222-7.
 32. Spicak J, Hubaczova M, Antos F, Bartova J, Cech P, Kasalicky M. Antibiotics in the treatment of acute pancreatitis - findings from a randomized multi-centre prospective study. *Ceská a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie*. 2002;56(5):183-9.
 33. Spicak J, Hejtmankova S, Cech P, Hoskovec D, Kostka R, Leffler J, et al. Antibiotic prophylaxis in large pancreatic necrosis: multicenter randomized trial with ciprofloxacin and metronidazole or meropenem. *Gastroenterology*. 2004;126(A229):S1497.
 34. Spicak JHS, Cech P, Hoskovec D, Kostka R, Leffler J. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: randomised multicenter prospective trial with meropenem. *Pancreatology*. 2003;3:220.
 35. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;24(5):736-42. | [CrossRef](#) |
 36. Yang XN, Deng LH, Xue P, Zhao L, Jin T, Wan MH, et al. [Non-preventive use of antibiotics in patients with severe acute pancreatitis treated with integrated traditional Chinese and Western medicine therapy: a randomized controlled trial]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2009 Apr;7(4):330-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 37. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15;1416. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):2019-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 39. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283-93. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 41. Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP, Kwa AL. Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jan 22. | [PubMed](#) |
 42. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. 1997 May;132(5):487-92; discussion 492-3. | [PubMed](#) |
 43. Ignatavicius P, Vitkauskienė A, Pundzius J, Dambrauskas Z, Barauskas G. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2012 Jun;14(6):396-402. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.