

Análisis microbiológico de la necrosis infectada en la pancreatitis aguda grave

Luis Barreda,¹ Lily Mori,¹ José Portugal,² Rocío Jiménez,² Claudia Barreda,³ Elizabeth Pando,⁴ Anaís Acevedo,⁵ Javier Targarona¹

¹ Departamento de Cirugía Pancreática, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

² Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Hospital Central Naval, Lima, Perú.

⁴ Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

⁵ Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(1):23-28

Recibido: 21/10/2015 / Aceptado: 14/02/2017 / Publicado ON-line: 05/04/2017

Resumen

La infección de la necrosis pancreática ocurre aproximadamente en el 37% de casos y es una de las complicaciones más severas de la pancreatitis aguda grave (PAG) con una mortalidad que puede alcanzar el 80%. El objetivo del estudio es describir el espectro microbiológico de la necrosis pancreática y analizar la asociación de la infección de la necrosis con la mortalidad. Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de PAG del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde enero de 2002 a marzo de 2012. Se estudiaron 115 pacientes con diagnóstico por punción aspirativa con aguja fina positiva o sospecha de infección de la necrosis que requirieron necrosectomía con toma de cultivo intraoperatorio. Se analizó el espectro microbiológico y la mortalidad. De un total de 115 casos, 85 pacientes (74%) presentaron cultivos positivos de la necrosis. El crecimiento fue monomicrobiano en 64 casos (75%). El germen más frecuente fue la *E coli*, aislado en 34 casos (40%) y la *cándida albicans* en 12 casos (14%). La mortalidad post-operatoria fue de 22 pacientes (15%), de los cuales 17 presentaron cultivos positivos en la necrosis. En el grupo de necrosis infectada confirmada, se demostró mayor

mortalidad cuando se asoció a hemocultivos positivos (29%) que a hemocultivos negativos (6%) (OR = 6,67; IC95%: 1,41-31,42; p = 0,01). **Conclusiones.** En esta serie la infección monomicrobiana fue la predominante y el germen más frecuentemente asociado a la infección de la necrosis fue la *E coli*. Los pacientes con necrosis infectada confirmada asociada a bacteriemia presentaron mayor mortalidad.

Palabras claves. Pancreatitis, necrosis, microbiología.

Microbiological analysis of infected necrosis in severe acute pancreatitis

Summary

The infection of pancreatic necrosis occurs in approximately 37% of cases and it is one of the most serious complications in severe acute pancreatitis (SAP) with up to 80% of mortality. The aim of this research is to study the microbiological spectrum in pancreatic necrosis and to analyze the association between infection of necrosis and mortality. A retrospective study was conducted during the period between January 2002 and March 2012 in the SAP Unit of Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. One hundred and fifteen patients with diagnosis by fine needle aspiration or suspicion of infection of necrosis that required necrosectomy and had an intraoperative culture were studied. The microbiological spectrum and the mortality were analyzed. From a total of

Correspondencia: Anaís Caterina Acevedo Tizon
Calle López de Hoyos 13 5º A, Madrid 28006, España.
Teléfono: +34 658994218
Correo electrónico: a.acevedo.tizon@gmail.com

115 cases, 85 patients (74%) had a positive culture of the necrosis. Microbiological cultures were monomicrobial in 64 cases (75%). *E. coli* was the most common microorganism isolated in 34 cases (40%) and *candida albicans* was isolated in 12 cases (14%). Postoperative mortality was 15% (22 cases), from which 17 had positive cultures in the necrosis. In the group of confirmed infected necrosis, a higher mortality was found when associated with a positive blood culture (29%) rather than with a negative blood culture (6%) (odds ratio = 6.67; IC95%: 1.41-31.42, $p = 0.01$). **Conclusions.** In this series monomicrobial infection was predominant, and *E coli* was the microorganism most frequently associated with necrosis infection. Higher mortality is found in patients with confirmed infected necrosis when bacteremia is associated.

Key words. Pancreatitis, necrosis, microbiology.

Abreviaturas

PAG: pancreatitis aguda grave.

PAAF: punción aspirativa por aguja fina.

IMC: índice de masa corporal.

CPRE: colangiografía pancreático retrógrada endoscópica.

OR: odds ratio.

La infección de la necrosis pancreática ocurre aproximadamente en un 37% de los casos, y es una de las complicaciones más severas en el curso de una pancreatitis aguda grave (PAG).^{1,2} Se asocia a mayor morbilidad y a mortalidad que puede alcanzar el 80%.³⁻⁵

El mecanismo fisiopatológico más importante en la infección de la necrosis pancreática es la translocación transmural bacteriana de gérmenes desde el lumen intestinal, especialmente del colon al páncreas. La vía hematológica y la vía linfática son menos frecuentes.⁶⁻⁹

La infección de la necrosis es inusual durante la primera semana y suele presentarse tardíamente en la tercera o cuarta semana del inicio de la PAG.^{5,10} Históricamente los organismos aislados con más frecuencia en la infección de la necrosis en la PAG han sido bacterias gram negativas como: *escherichia coli* (*E coli*), *enterococo*, *klebsiella*, *enterobacter* y con menos frecuencia *estafilococo*, *pseudomona*, *estreptococo* y *bacterioide*.^{8, 11-13} Las infecciones fúngicas se aíslan en el 15% al 30% de los casos, muchas veces asociadas al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.^{14, 15}

Durante las tres últimas décadas diversos métodos de prevención de la infección de la necrosis han sido establecidos, como el uso de la profilaxis antibiótica de amplio espectro con capacidad de penetración en el tejido pancreático, como el imipenem, sin embargo, no han mostrado ventajas respecto a su falta de uso.¹⁶⁻¹⁸ Debido a la alta mortalidad tras la infección de la necrosis, el estudio microbiológico, así como su tratamiento específico, es un punto crítico en estos pacientes.^{11, 19-22}

El objetivo primario de este estudio es describir el espectro microbiológico responsable de la infección de la necrosis pancreática en los pacientes sometidos a necrosectomía en nuestra unidad y el impacto de la infección pancreática en la mortalidad de estos pacientes. El objetivo secundario es describir la relación entre bacteriemia y mortalidad en el grupo de pacientes con necrosis infectada.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de PAG del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período comprendido de enero de 2002 a marzo de 2012.

El diagnóstico de necrosis pancreática fue confirmado mediante tomografía helicoidal dinámica en todos los pacientes. El grado de necrosis se clasificó en: menor del 30%, entre 30-50% y mayor del 50%, (clasificación radiológica de Balthazar).²³

La indicación de necrosectomía se basó en: 1) cultivo de punción aspirativa por aguja fina (PAAF) positivo; 2) síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) persistente descartado el origen extrapancreático con PAAF negativa; 3) pacientes con necrosis pancreática, quienes presentaron fallo orgánico múltiple sin respuesta al tratamiento médico en Unidad de Cuidados Intensivos independientemente del resultado de la PAAF; 4) cuando dichos escenarios anteriormente citados se presentan después de la cuarta semana del inicio de la pancreatitis aguda.

La técnica quirúrgica de la necrosectomía pancreática empleada en nuestra institución está estandarizada y ha sido descrita previamente,^{3, 24} y consiste en un debridamiento amplio del área pancreática y peripancreática con lavados y drenaje cerrado continuo mediante drenajes de Abramson de triple lumen.

En nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico (PAAF positiva) o sospecha de infección de la necrosis que requirieron necrosectomía con toma de cultivo intraoperatorio. La sospecha de infección de necrosis se planteó en los pacientes que presentaron una PAG con persistencia de síndrome de respuesta inflama-

toria y fallo orgánico (único o múltiple), sin respuesta al tratamiento médico a pesar del resultado negativo de la PAAF y sin evidencia de foco infeccioso extra-pancreático.

Se excluyeron a todos los pacientes procedentes de otras instituciones donde fueron intervenidos quirúrgicamente previamente o pacientes propiamente operados en los que no se obtuvo muestra de cultivo durante la necrosectomía. Se consideró necrosis infectada a todos aquellos pacientes con cultivo positivo del tejido pancreático tras la necrosectomía.

Se estudió el espectro microbiológico de la necrosis pancreática. Se analizó la asociación entre infección de necrosis y mortalidad. Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de la población tales como la edad, el sexo, el IMC y la etiología de la pancreatitis. Se analizó la relación entre mortalidad y bacteriemia en el grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada.

Resultados

Durante el periodo de estudio se evaluaron 115 casos. Sesenta y siete casos (58%) fueron hombres. La edad mediana fue de 54 años (rango: 15-81); la etiología más frecuente de la PAG fue la biliar (66%) (Tabla 1). El grado de necrosis pancreática se describe en la Tabla 2. Sesenta y cuatro casos (56%) presentaron necrosis mayor del 50%, 36 (31%) hasta el 30%, y 15 pacientes (13%) entre un 30-50%.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a necrosectomía pancreática.

n pacientes	115
Edad años mediana (rango)	54 (15-81)
Hombres n (%)	67 (58%)
IMC > 30 kg/m ² n (%)	24 (68,5%)
Etiología	
Biliar n (%)	77 (67%)
Alcohol n (%)	12 (10%)
Hipertrigliceridemia n (%)	8 (7%)
Post CPRE n (%)	6 (5%)
Post quirúrgica n (%)	6 (5%)
Idiopática n (%)	6 (5%)

IMC: Índice de masa corporal, CPRE: Colangiografía pancreática retrógrada endoscópica.

Tabla 2. Extensión de la necrosis (según Balthazar).

Porcentaje de necrosis n = 115	n (%)
≤ 30%	15 (13)
30% - 50	36 (31)
> 50%	64 (56)

Se realizó PAAF en 99/115 pacientes (86%). Las indicaciones de necrosectomía fueron PAAF positiva preoperatoria en 79 casos (69%) y criterio clínico en 36 pacientes (31%) (SIRS y fallo orgánico múltiple sin respuesta a tratamiento) de los cuales en 20 pacientes (56%) la PAAF fue negativa. Posterior a la necrosectomía se confirmó el crecimiento bacteriano en 85 casos (74%) (Tabla 3), en los 30 casos (26%) restantes no se aisló gérmenes.

La infección fue de crecimiento monomicrobiana en 64 casos (75%) y polimicrobiana en 21 (25%). El patógeno más frecuente en ambos tipos de infección fue E coli en 34 casos (40%), seguido de estafilococo en 23 casos (27%) y *Cándida albicans* en 12 casos (14%) (Tabla 3). De los 13 pacientes que presentaron crecimiento en la necrosis de *Cándida* (*albicans* y *glabrata*), 10 habían recibido antibioticoterapia prolongada (mayor de 2 semanas) previo a la necrosectomía.

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos identificados en la necrosis infectada.

Microorganismo	n (n = 85)	%
E coli	34	40
Estafilococo aureus	23	27
Cándida albicans	12	14
Pseudomona	8	9
Enterococo	8	9
Enterobacter	8	9
Klebsiella	8	9
Proteus	4	5
Streptococo	2	2
Acinetobacter	2	2
Citrobacter	2	2
Bacteroides	2	2
Burkodeliacepacia	1	1
Cándida glabrata	1	1
Aeromona hidrófila	1	1

La sensibilidad diagnóstica para la PAAF fue del 87%, con una especificidad del 64% y valor predictivo positivo del 94% (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación del resultado de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) con el crecimiento bacteriológico posnecrosectomía quirúrgica.

Crecimiento bacteriano en PAAF	Crecimiento bacteriano posnecrosectomía	
	Positivo	Negativo
Positivo	74	5
Negativo	11	9

PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

La mortalidad postoperatoria en toda la serie fue de 19% (22/115), en 17 de los 22 casos (77%) la necrosis infectada fue confirmada. Se encontró una mayor mortalidad en el grupo de necrosis infectada confirmada respecto al grupo de necrosis estéril: 20% (17 de 85 casos) vs 17% (5 de 30 casos), con mayor riesgo, pero sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (OR=1,25; IC95%: 0,42-3,75, $p = 0,69$) (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre mortalidad y necrosis infectada o estéril.

	Fallecidos	Vivos	Total
Necrosis infectada confirmada	17	68	85
Necrosis estéril	5	25	30
Total	22	93	115

(OR = 1,25; IC95%: 0,42-3,75; $p = 0,69$)

Las causas de la mortalidad fueron shock con fallo orgánico múltiple asociado (18 casos), síndrome compartimental (2 casos), hemorragia intraabdominal por ruptura de un pseudoaneurisma de la arteria esplénica (1 caso) y fístula pancreática (1 caso).

La bacteriemia (pacientes con hemocultivos positivos) estuvo presente en 51 de 85 pacientes (60%) con necrosis infectada confirmada; 15/51 pacientes (29%) fallecieron, de los cuales 7 casos corresponden a bacteriemia por *Candida albicans*, muy contrario al 6% de mortalidad (2 de 34 casos) sin bacteriemia.

El análisis del grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada, reveló que los pacientes con bacteriemia tuvieron 6,7 veces más riesgo de mortalidad que el grupo

de pacientes sin bacteriemia con una diferencia estadísticamente significativa (OR=6,67; IC95%: 1,41-31,42, $p = 0,01$) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre mortalidad y bacteriemia en el grupo de pacientes con necrosis infectada confirmada.

	Fallecidos	Vivos	Total
Bacteriemia	15	36	51
No Bacteriemia	2	32	34
Total	17	68	85

(OR = 6,67; IC95%: 1,41-31,42; $p = 0,01$)

Discusión

En el curso de la PAG, las complicaciones infecciosas se presentan entre el 40% a 70% de casos,² y la infección de la necrosis pancreática, la complicación más frecuente y más grave, con una mortalidad que puede llegar hasta el 80% de casos.^{4, 6, 25}

En nuestra serie, el número de pacientes con necrosis infectada confirmada fue elevado (74%), probablemente por la inclusión de pacientes con diagnóstico o sospecha preoperatoria de necrosis infectada. En reportes previos donde incluimos la totalidad de pacientes con PAG (sométicos o no a cirugía), la prevalencia de necrosis infectada fue menor (33%), y la diferencia probablemente se deba a la confirmación de la necrosis pancreática después de la necrosectomía.⁴

Similar a los resultados de la literatura, en relación a los microorganismos aislados en nuestra serie, el germen más frecuente fue la *E. coli*, seguido por estafilococo y *Candida albicans*. Se ha descrito que la presencia de patógenos como el estafilococo, la *Pseudomonas* y las levaduras se presentan usualmente de forma concomitante con infecciones extrapancreáticas preoperatorias y se asocian con el uso de antibioterapia prolongada preoperatoria, sobretodo en el caso de las levaduras.^{16, 17, 26, 27} Esto se demostró también en nuestra serie donde 10 de los 13 casos de crecimiento de *Candida* en la necrosis se asoció a terapia antibiótica prolongada.

Diversos autores reportan que la infección monomicrobiana es más común respecto a la polimicrobiana en la necrosis infectada. Esto concuerda con nuestros resultados donde la infección fue predominantemente monomicrobiana en un 75%.⁸

El uso de la PAAF como herramienta diagnóstica de infección de la necrosis se ha aplicado debido a su alta sensibilidad y especificidad, lo cual permite planificar la estrategia terapéutica que incluye la necrosectomía.^{19,28} Estos resultados se corroboran en nuestro estudio con una sensibilidad y especificidad de 87% y 64% respectivamente, con un alto valor predictivo positivo del 94%.^{20, 28-30}

Existe consenso respecto a que la necrosis infectada aumenta significativamente la mortalidad en pacientes con PAG. Nuevos estudios reportan que esta cifra se incrementa cuando se asocia bacteriemia en estos pacientes,^{8, 13} lo cual concuerda con nuestros resultados: la mortalidad (29%) en los pacientes con hemocultivos positivos e infección de necrosis confirmada tiene 6 veces más riesgo de muerte que el grupo que no presentó bacteriemia (estadísticamente significativa). La bacteriemia por *Candida albicans* estuvo presente en 7/22 (32%) de los fallecidos.

En conclusión, podemos decir que en nuestra serie el germen más frecuentemente encontrado en la necrosis pancreática fue la *E. coli*. La asociación de necrosis pancreática infectada y hemocultivo positivo aumenta significativamente la mortalidad cuando se compara necrosis infectada sin bacteriemia. Durante una PAG es importante conocer el espectro microbiano de la necrosis pancreática, la presencia de bacteriemia y la microbiología. Todos estos factores son importantes para un tratamiento dirigido y efectivo, no sólo para bacterias sino también para hongos, especialmente cuando estos últimos están presentes porque conllevan un mayor riesgo de mortalidad.

Referencias

1. Markus W, Büchler, MD, Beat Gloor, MD, Christophe A. Müller, MD, Helmut Friess, MD, Christian A. Seiler, MD, and Waldemar Uhl, Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Annals of Surgery* 2000; 232: 619-626.
2. Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Büchler MW. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 311-316.
3. Barreda L, Targarona J, Rodríguez C. Protocolo para el manejo de la Pancreatitis Aguda Grave con necrosis. *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 168-175.
4. Targarona J, Pando E, Barreda L. Rompiendo paradigmas en la pancreatitis aguda grave una nueva visión en el tratamiento de la enfermedad. *Rev Gastroenterol Perú* 2008; 28: 14-20.
5. Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Dervenis, Hein G Gooszen, Colin D Johnson, Michael G Sarr, Gregory G Tsotos, Santhi Swaroop Vege. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
6. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J. Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051.
7. Lozano A, Iglesias J, Lariño J, Dominguez Muñoz E. Citrobacter-freundii infection after acute necrotizing pancreatitis in a patient with a pancreatic pseudocyst: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5: 51.
8. Cacopardo B, Pinzone M, Berretta S, Fisicella R, Di Vita M, Zanghi G, Cappellani A, Nunnari G, Zanghi A. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surgery* 2013; 13: S50.
9. Targarona J, Barreda L, Arroyo C, Orellana A, Portanova M. Total Enteral Nutrition as Prophylactic Therapy for Pancreatic Necrosis Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2006; 6: 58-64.
10. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267-273.
11. Losada H, Burgos L, Silva J, Fernandez O, Duran R, Henríquez E. Microbiology of pancreatic abscesses in a Chilean Regional Hospital. *Revista Chilena de Cirugía* 2006; 58: 20-24.
12. Tsui NC, Zhao E, Liz Z, Miao B, Cuy Y, Shen Y, Qu P. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study. *Pancreas* 2009; 38: 499-502.
13. Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R, Ray P, Wig JD, Sinha SK, Qu P. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. *JOP* 2011; 12: 19-25.
14. Kujath P, Rosenfeldt M, Esnaashari H, Scheele J, Bouchard R. Fungal infections in patients with necrotizing pancreatitis: risk-factors, incidence, therapy. *Mycoses* 2005; 48: 36-40.
15. Eggimann P, Jamdar S, Siriwardena AK. Pro/con debate: Antifungal prophylaxis is important to prevent fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis receiving broad-spectrum antibiotics. *Crit Care* 2006; 10: 229.
16. Maraví Poma E, Jiménez Urrea I, Arana E, Macaya L, Escuchuri J, Lozano O, Rodrigo A, Sesma Sánchez J; SEMICYUC. Antibiotics and severe acute pancreatitis in Intensive Medicine. Current status. Recommendations of the 7th Consensus Conference of the SEMICYUC. *Medicina Intensiva* 2008; 32: 78-80.
17. Barreda L, Targarona J, Milian W, Portugal J, Sequeiros J, Pando E, Calisto JL ¿Es la antibióticoterapia profiláctica con imipenem efectiva en los pacientes con necrosis pancreática? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009; 39: 24-29.
18. da Costa DW, Boerma D, van Santvoort HC, Horvath KD, Werner J, Carter CR, Bollen TL, Gooszen HG, Besselink MG, Bakker OJ. Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2014; 101: e65-e79.
19. Connor S, Raraty M, Neoptolemos J, Layer P, Rünzi, M. Does Infected Pancreatic Necrosis Require Immediate or Emergency Debridement? *Pancreas* 2006; 33: 128-134.
20. Dionigi R, Rovera F, Dionigi G, Diurni M, Cuffari S. Infected pancreatic necrosis. *Surg Infect* 2006; 7:49-52.
21. He FQ, Huang ZW, Guo J, Chen Y, Fan JY, Li YH. Risk factors and infection characteristics of secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008; 46: 283-285.

22. Li GK, Tian FZ, Su YP, Li X. Impact of secondary pancreatic infection on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis: an analysis of 60 cases. *Chinese Critical Care Medicine* 2004; 16: 2-5.
23. Emil J. Balthazar. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613.
24. Barreda L, Targarona J, Rodríguez C. Tratamiento Quirúrgico de la Necrosis Pancreática en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Rev Gastroenterol Perú* 2002; 22: 297-303.
25. Rau B, Bothe A, Kron M, Beger H. Role of Early Multisystem Organ Failure as Major Risk Factor for Pancreatic Infections and Death in Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1053-1061.
26. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:743-747.
27. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002; 26: 372-376.
28. Uomo G, Miraglia S. Indications for Surgery in Severe Acute Pancreatitis. Could It Also Be a "Manometric" Question? *JOP. J Pancreas* 2008; 9: 240-243.
29. Targarona J, Barreda L, Barreda C. Evaluación y Validación de las Indicaciones Quirúrgicas en la Pancreatitis Aguda con Necrosis, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Rev Gastroenterol Perú* 2012; 32-3: 257-261.
30. Rodríguez R, Razo O, Targarona J, Thayer S, Rattner D, Warshaw A, et al. Debridement and Closed Packing for Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis: Insights into Indications and Outcomes in 167 Patients. *Annals of Surgery* 2008; 247: 294-299.