

Profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda: Sí

Antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: Yes

Hernán Ballén Parraga, MD.¹

¹ Internista Gastroenterólogo. Hospital Central de la Policía, Grupo Saludcoop. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 05-09-10
Fecha aceptado: 15-09-10

Resumen

La pancreatitis aguda sigue siendo una entidad de curso variado, con diferentes grados de morbilidad y sujeta a controversia importante en su manejo, con múltiples áreas de incertidumbre, aún por resolver. Presentamos aquí la discusión sobre el papel de la antibioticoterapia en la prevención de la infección pancreática, que es la primera causa de muerte en estos pacientes. De manera interesante, existe evidencia que sustenta la argumentación a favor o en contra del uso de antibióticos profilácticos y en relativamente poco tiempo sucesivas guías de manejo han optado por una u otra opción. Se revisa la literatura pertinente y su extrapolación a la práctica en nuestro medio.

Palabras clave

Pancreatitis, aguda, antibiótico, profilaxis.

Abstract

Acute pancreatitis continues to be an entity with a varied course and different degrees of morbidity. There continues to be an important controversy regarding management of this entity in which many areas of uncertainty still need to be resolved. In this section we present a discussion about the role of antibiotics in the prevention of pancreatic infections. These infections are the primary cause of death among patients with acute pancreatitis. Interestingly, evidence exists both for and against the use of antibiotic prophylaxis. In fact successive guides published within a relative short period of time have opted for one or the other option. In these two articles we review the literature and extrapolate its implications for practice in our environment.

Key words

Acute pancreatitis, antibiotics, prophylaxis.

La pancreatitis aguda (PA) tiene una mortalidad de 10-15%, su severidad varía de leve (Apache < 9) a severa (Apache ≥ 9). Se puede presentar como pancreatitis edematosa o pancreatitis necrótica. Los dos factores que están directamente relacionados con su morbimortalidad son la falla orgánica (FO) y la infección. La primera se puede presentar desde la primera semana y es causa de mortalidad temprana y tardía, mientras la infección es una complicación tardía (segunda a tercera semana) que compromete al tejido necrótico del páncreas (1) usualmente a partir de la traslocación bacte-

riana del tracto gastrointestinal (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *enterobacter spp*, *proteus spp*, *pseudomonas spp*); pero también puede provenir de la vía biliar o por diseminación hematogena generalmente asociada al uso de catéteres de monitoreo (estafilococo áureo, hongos).

DESENLACES EN PA

En un reciente metanálisis (2) para identificar los determinantes de mortalidad en PA, fueron analizados 14 estudios

correspondientes a 1.478 pacientes con PA. Un total de 600 desarrollaron FO y 179 de ellos murieron (mortalidad del 30%), 314 tuvieron pancreatitis aguda necrotizante (PAN) infectada, y murieron 102 (mortalidad 32%). En el análisis estratificado, los pacientes con FO y PA con necrosis infectada tenían una mortalidad del 42% (RR = 1,94; 95% IC: 1,32-2,85; p 0,007).

Para disminuir la FO es clara la indicación de adecuada reanimación desde su ingreso y la identificación de los pacientes de mayor riesgo para optimizar su manejo y monitoreo en unidad de cuidados intensivos:

- Índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²
- Apache II mayor o igual de 9 en las primeras 24 horas
- Proteína C reactiva (PCR) mayor de 150 mg/l a las 48 horas.

La prevención y control de la infección y su identificación temprana se convierten en el siguiente objetivo fundamental en el paciente con PA. El diagnóstico clínico se sospecha cuando empeoran los síntomas abdominales y aparece fiebre o aumento de la leucocitosis. Sin embargo, los pacientes con necrosis estéril pueden presentar iguales características, el diagnóstico radiológico es imposible, excepto que se observe gas en el seno de la necrosis, por lo cual se debe realizar con punción-aspiración con aguja fina por ecografía o TC ante la sospecha clínica (12).

La identificación y extensión de la necrosis por tomografía computarizada (TC) se basan en la clasificación de Balthazar para determinar la presencia y extensión de la necrosis. Dado que la necrosis no se hace evidente en el estadio precoz de la PA se recomienda realizar la TC después de iniciar el tratamiento, no realizarla antes de 48 horas; la TC entre los días 4-10 permite el diagnóstico de necrosis en casi el 100% de los pacientes (3-14).

ESTUDIOS CLÍNICOS CON ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS

Gran interés se ha presentado en las últimas 3 décadas para aclarar si la indicación de la profilaxis antibiótica evita o disminuye significativamente la infección de la necrosis pancreática, con la consiguiente disminución de la necesidad de intervención quirúrgica y de la mortalidad y por lo tanto apoyar su uso en presencia de PA severa con necrosis de más del 30%.

La descontaminación selectiva del tracto gastrointestinal tiene resultados variables. El único estudio controlado aleatorizado, realizado por Luiten (4), combinó la descontaminación con el uso de antibiótico intravenoso (cefotaxime); si bien se obtuvo disminución de la infección en la necrosis pancreática, no se puede definir si el resultado fue producto de la descontaminación oral o del antibiótico profiláctico

intravenoso. Adicionalmente, se ha encontrado que la descontaminación del tracto gastrointestinal incrementa el riesgo de infecciones por gram positivos resistentes, por lo cual no se aconseja como opción de manejo.

En 1993, Pederzoli y cols (5), en un estudio randomizado multicéntrico comparando imipenem 0,5 g cada 8 horas x 14 días vs. placebo encontraron una reducción de infección en necrosis pancreática (12,2% vs. 30,3%, p > 0,01), de los abscesos, de pseudoquiste infectado y de las complicaciones por sepsis en el grupo de imipenem, sin lograr una reducción de la falla multiorgánica, de la necesidad de cirugía ni de la mortalidad. En el estudio de Sainio y cols (6) se comparó cefuroxime 4,5 gr día vs. no antibiótico en pacientes con PN de etiología alcohólica, y observaron una reducción significativa de complicaciones sépticas y de mortalidad.

Un estudio noruego con imipenem (7) incluyó 73 pacientes con pancreatitis severa (PCR mayor de 120 mg/l en las primeras 24 horas o PCR 200 mg/dl en las 48 horas siguientes) y comparó profilaxis con imipenem contra placebo, encontrando en el grupo de imipenem una disminución significativa en la tasa de complicaciones (33% vs. 59% p < 0,05) y menos infecciones pancreáticas y extrapancreáticas (14% vs. 43%) sin diferencia significativa en mortalidad, falla multiorgánica o requerimiento de intervención quirúrgica.

Estos y otros estudios iniciales daban resultados satisfactorios y por lo tanto los metanálisis realizados antes de 2004, indicaban el beneficio de usar antibiótico profiláctico en PAN.

En el año 2004, se publica el primero de dos estudios doble ciego (8) comparando ciprofloxacino y metronidazol contra placebo donde concluyen que la antibioticoterapia no mostraba beneficio en la prevención de la infección de la necrosis pancreática, pero en su diseño permitía, ante la sospecha clínica de infección fuera pancreática o extrapancreática, añadir otro antibiótico al tratamiento (pacientes del grupo de antibiótico 28% y pacientes del grupo placebo 46%) lo que finalizaba el diseño doble ciego; adicionalmente, al ingreso al estudio se valoraba la severidad pero fueron incluidos 38 pacientes sin necrosis. El segundo estudio (9) multicéntrico realizado en Europa y Estados Unidos en 100 pacientes comparando placebo contra meropenem, el uso de antibiótico no produjo una reducción de la mortalidad, la infección pancreática o la necesidad de cirugía. Una objeción de este ensayo fue la diferencia entre la tasa de infecciones en la pancreatitis biliar (12%) comparada con la de etiología alcohólica (9%) con un mayor número de pancreatitis biliares en el grupo de meropenem.

Dos metanálisis recientes tienen conclusiones diferentes, el realizado en 2007 por Zilvinas Dambrauskas (10) con-

cluye que el uso de profilaxis antibiótica reduce el riesgo de PA con necrosis infectada, sepsis y la necesidad de cirugía y un segundo metanálisis realizado en el 2008 (11) concluye que el uso de antibiótico profiláctico en PAN no disminuye la infección de la necrosis pancreática ni la mortalidad.

OPINIÓN

No hay duda de que se necesitan ensayos extensos aleatorizados de calidad superior para clarificar la pregunta crucial ¿una reducción de la necrosis infectada reduce la mortalidad?; para demostrar una disminución significativa de la infección de la necrosis pancreática del 10% hace falta incluir entre 240-400 pacientes en ese ensayo, y para demostrar realmente que disminuye la mortalidad del 20% al 10%, hace falta reunir a más de 3.000 pacientes (12).

Como primera conclusión tenemos que el uso de la profilaxis antibiótica en el manejo de la pancreatitis aguda, solo ha mostrado beneficio en casos de pancreatitis severa con necrosis del 30% o más del tejido pancreático, definiendo la necrosis de acuerdo a la clasificación de Atlanta como zonas localizadas o difusas de tejido pancreático no viable que, generalmente, se asocian a necrosis grasa peripancreática. A la tomografía se aprecian como zonas con densidad menor que la del tejido normal pero mayor que la densidad líquida y que no incrementan su densidad con el medio de contraste. No así en presencia de colecciones líquidas pancreáticas o extrapancreáticas.

En un medio como el nuestro, aún tenemos limitación para el adecuado diagnóstico de PAN infectada por medio de la punción percutánea del páncreas necrótico y para el seguimiento de la necrosis no infectada (tomografía y punción percutánea de control cada 5 a 7 días).

Teniendo en cuenta la dificultad para hacer diagnóstico clínico o con paraclínicos de la infección en PAN, y el incremento de la mortalidad al asociarse FO con infección, *considero en este escenario no descartar del arsenal terapéutico el antibiótico profiláctico*, eligiendo uno que tenga adecuada penetración en tejido pancreático, que alcance adecuada concentración inhibitoria mínima por un tiempo no menor de 7 días.

Según su penetración a páncreas, los antibióticos se pueden dividir en 3 grupos: (13)

- Grupo A: Baja penetración. La concentración pancreática no alcanza la CIM de las bacterias presentes. En este grupo se encuentran los aminoglucósidos, la ampicilina y las cefalosporinas de 1ª generación.
- Grupo B: Penetración moderada. La concentración en páncreas alcanza la CIM de algunas bacterias. En este grupo se encuentran las cefalosporinas de 3ª generación y las penicilinas de espectro ampliado.

- Grupo C: Alta penetración. Alcanzan concentraciones muy superiores a la CIM de las bacterias sensibles. En este grupo se encuentran las quinolonas, los carbapenemes y el metronidazol.

Como comentario final, dada la complejidad en la PAN y definidos la FO y la PAN infectada, como los dos factores que incrementan la mortalidad, se hace necesario que los pacientes con pancreatitis aguda grave sean atendidos en forma multidisciplinaria en un centro que cuente con Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Radiología intervencionista, Endoscopias, incluyendo ERCP (14).

REFERENCIAS

1. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130-5.
2. Petro MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips A, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-820.
3. Kempainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 924-9.
4. Luiten EJ, How WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
5. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campadeli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 480-83.
6. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663-667.
7. Rokke O, Harbitz TB, Jiljedal J, Petterse T, Fetvedt T, Heen L, Skreden K, Viste A. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42: 771-776.
8. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis. A placebo controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
9. 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. *Ann Surg* 2007; 245: 674-683.
10. 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.
11. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li Z. Prophylactic Antibiotics Cannot Reduce Infected Pancreatic Necrosis and Mortality in Acute

- Necrotizing Pancreatitis: Evidence From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Gastroenterology* 2008; 103(1): 104-110.
12. Maravi E, Jiménez L, Arana E, Macaya L, Escuchuri J, Lozano O, Rodrigo A, Sesma J. Antibióticos y pancreatitis aguda grave en medicina intensiva. Estado actual. Recomendaciones de la VII Conferencia de consenso de la Semicyuc. *Med Intensiva* 32; 2: 2008.
 13. Büchler M, Malfertheiner P, Frie H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1902-8.
 14. British Society of Gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42 (Suppl 2): S1-S13.