

Profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda: No

Antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: No

Javier Hernández Blanco, MD, MSc,¹ Luis C. López A, MD.²

¹ Internista- Gastroenterólogo, Epidemiólogo clínico.

² Cirujano General. Clínica de enfermedades digestivas y Hospital Universitario Fernando Troconis. Santa Marta DTCH, Colombia.

Fecha recibido: 09-09-10

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.

CONCEPTOS CLAVE

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio local con repercusiones sistémicas que en aproximadamente el 20% de los casos evoluciona de forma severa con una mortalidad entre el 10% (necrosis estéril) y 25% (necrosis infectada) (1), relacionada con la extensión de la necrosis pancreática y asociada principalmente a falla orgánica múltiple y a complicaciones infecciosas, siendo la traslocación bacteriana el

principal mecanismo aceptado como iniciador de la sepsis (2). Esto ha llevado desde hace ya varias décadas a plantear no solo el tratamiento sino también la prevención de la infección en pancreatitis necrotizante como una estrategia útil para disminuir la mortalidad y/o la estancia hospitalaria. Son muchos los artículos y trabajos publicados referentes a las estrategias de profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda, (algunos con defectos metodológicos que afectan la validez de sus resultados) y es enorme la controversia

generada sobre si administrar o no profilaxis, que con los resultados de los últimos estudios y metanálisis se inclina a favor de *no administrarla*.

DEBILIDAD DE LA EVIDENCIA A FAVOR DE LA PROFILAXIS

Actualmente no existe consenso sobre el uso de antibióticos en pancreatitis aguda severa y una de las principales razones para esto es la calidad metodológica de los estudios en que se basaban las guías que previamente recomendaban su uso. Hasta el 2003, los estudios mostraban una reducción en la incidencia de infección de la necrosis pancreática, de la incidencia de sepsis y de la mortalidad (3-8) pero no todos tenían resultados uniformes y había defectos metodológicos importantes.

Estos estudios iniciales, pese a ser de intervención, carecían de grupo control, o no incluyeron grupo placebo como control (era necesario ante la ausencia de evidencia previa de la eficacia de la intervención) o no fueron doble ciego.

La forma adecuada de evaluar el efecto de una intervención terapéutica es mediante experimentos clínicos aleatorizados doble ciego, que disminuyen la posibilidad de sesgos y de cointervenciones asimétricas que afecten los resultados. Solo tres de los estudios de profilaxis antibiótica en pancreatitis son de este tipo (9-11).

En una revisión sistemática sobre la calidad metodológica de los estudios publicados desde 1990 sobre antibióticos profilácticos en pancreatitis, De Vries y colaboradores (12) encontraron que solo 6 estudios para un total de 397 pacientes alcanzaron al menos un puntaje de 5 sobre 17 en la escala de evaluación de calidad metodológica y fueron posteriormente incluidos para el metanálisis. De esos pacientes, 203 recibieron profilaxis y 194 fueron incluidos en el grupo control no observándose reducción significativa de la infección de la necrosis pancreática, reducción absoluta del riesgo (RAR) de 0,055 (95% IC -0,084 a 0,194) ni de la mortalidad, RAR 0,058 (95% IC -0,194 a 0,154). El coeficiente de correlación de Spearman mostró una relación inversa entre la calidad metodológica de cada estudio y la magnitud de la reducción relativa del riesgo de mortalidad (Coeficiente de correlación -0,948, $p = 0,004$).

EFICACIA DE LA PROFILAXIS

Los dos estudios, con adecuado diseño metodológico y resultado negativo que inicialmente hicieron replantear la utilidad de la profilaxis fueron los realizados por Isenmann y cols (9) y por Dellinger y cols (10), y posteriormente el estudio publicado por Xue (11) ratificó esos hallazgos.

En 2004, la escuela alemana (Isenmann y cols) publicó un estudio doble-cego con ciprofloxacino más metronidazol,

donde la antibioterapia no mostraba beneficio en la prevención de la infección de la necrosis pancreática. Estudiaron 114 pacientes, de los que 76 presentan necrosis. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad o tasa de infecciones.

En el año 2003 (Dellinger y cols) se inició un estudio multicéntrico, doble-cego, aleatorizado controlado por placebo en 32 hospitales de Europa y Norteamérica con la finalidad de analizar la eficacia del meropenem en pancreatitis aguda grave con necrosis pancreática. Participaron 100 pacientes con pancreatitis grave y necrosis confirmada, 50 recibieron meropenem (1 g intravenoso cada 8 horas) y 50 placebo, dentro de los 5 primeros días del comienzo de síntomas y durante 7-21 días. El objetivo primario fue el desarrollo de infección pancreática o peripancreática en los 42 días siguientes a la distribución aleatoria. Los objetivos secundarios fueron: mortalidad global, necesidad de intervención quirúrgica y desarrollo de infecciones nosocomiales. Se desarrolló infección pancreática en el 18% de pacientes en el grupo meropenem comparado con un 12% en el grupo placebo ($p = 0,401$). La tasa de mortalidad global fue de un 20% en el grupo meropenem y 18% en el grupo placebo ($p = 0,799$). La intervención quirúrgica fue necesaria en el 26 y el 20% del grupo meropenem y placebo, respectivamente ($p = 0,476$). En ninguna de las situaciones existía diferencia significativa a favor o en contra de una de las ramas. En el grupo de meropenem existía mayor número de pancreatitis biliares las cuales tienen mayor tasa de infecciones (15%) que las pancreatitis alcohólicas (9%); sin embargo, la distribución global no fue significativamente diferente entre ambos grupos ($p > 0,1$). No hubo tampoco diferencias en cuanto al tiempo de inicio de la nutrición enteral.

En 2009 Ping Xue y cols (11) publicaron un experimento clínico aleatorizado con 276 pacientes con pancreatitis aguda severa de los cuales 56 tuvieron necrosis pancreática de más del 30% en la tomografía, los cuales fueron asignados a Imipenem 500 mg EV 3 veces/día dentro de las 72 horas del inicio de los síntomas por 7 a 14 días o al grupo de no profilaxis. El desenlace primario fue la incidencia de complicaciones infecciosas y los secundarios fueron mortalidad, incidencia de necrosectomía para necrosis infectada y la incidencia de falla orgánica. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de necrosis pancreática infectada (37% vs. 27,6%), mortalidad (10,3% vs. 14,8%) o en la necesidad de necrosectomía (29,6% vs. 34,6%) ($p > 0,05$). La incidencia de infecciones extrapancreáticas y presentación de falla orgánica tampoco mostró diferencias significativas. Se observó, sin embargo, un incremento significativo de las infecciones fúngicas en el grupo de estudio vs. el grupo control (36,1% vs. 14,2%, $p < 0,05$).

Los tres últimos metanálisis publicados sobre la utilidad de la profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda severa

con necrosis pancreática, los cuales incluyen los estudios de Issenman y Dellinger, y el último de ellos también el estudio de Xue, muestran cómo se diluye el aparente efecto benéfico de la profilaxis mostrado en estudios y metanálisis previos y que los antibióticos profilácticos no previenen la infección en los pacientes con necrosis pancreática y no modifican la mortalidad en pacientes con pancreatitis severa (13-15).

¿LA UTILIDAD DE LA PROFILAXIS ES ANULADA POR EL INICIO TARDÍO DE LA MISMA?

Un estudio experimental en ratas (16) mostró que el inicio temprano (2 horas después de la injuria) de Imipenem disminuye la infección de la necrosis pancreática cuando se comparó con el inicio tardío o no tratamiento. Basados en estos hallazgos, y con el conocimiento que la penetración de cualquier antibiótico a zonas de necrosis o no profundas es muy limitado (17) lo cual podría restringir la utilidad de la profilaxis si no es iniciada tempranamente, algunos autores (18) plantean la posible utilidad del uso de antibióticos profilácticos en el curso temprano de la pancreatitis aguda severa (PAS) antes de la aparición de la necrosis, durante la fase de isquemia pancreática la cual es un fuerte predictor de aparición posterior de necrosis (19). Identificar qué pacientes con PAS evolucionarán a la presentación de necrosis pancreática no es posible mediante métodos clínicos o modelos de predicción disponibles a la fecha, planteándose la realización de tomografía computada de perfusión (PCT) pancreática como la alternativa para identificar pacientes con isquemia pancreática aun sin necrosis (20) los cuales podrían beneficiarse del uso de antibióticos. En un estudio aislado con 30 pacientes, la PCT mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95,3% para detectar isquemia pancreática. Se necesitarían estudios adicionales para validar la PCT como prueba útil para detectar isquemia pancreática, así como estudios de antibioticoterapia en pacientes de este tipo antes de reevaluar la posición actual de no profilaxis. En la práctica clínica, la realización de la PCT temprana estaría limitada por el riesgo de nefrotoxicidad asociado a la administración de contraste endovenoso especialmente en fases tempranas de manejo de la pancreatitis aguda severa cuando el paciente se encuentra con depleción de volumen.

POSIBLES RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

El uso temprano y extenso de antibióticos en pacientes graves los expone a cambios en la flora, al desarrollo de flora resistente (9) e infecciones emergentes subsiguientes (21). El uso de antibióticos profilácticos de amplio espec-

tro puede llevar a infecciones fúngicas (11, 22), sobrecrecimiento de patógenos que pueden llevar por ejemplo a colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* (23) e incremento de los costos (24).

CONCLUSIONES

La profilaxis antibiótica entendida como aquella administrada en ausencia de infección, usualmente por periodos cortos de tiempo (algunas veces dosis única) a pacientes con riesgo alto de infección, debe diferenciarse claramente de la terapia antibiótica empírica en la cual el antibiótico es iniciado ante la sospecha alta de infección que aún no ha podido ser confirmada microbiológicamente y se mantiene por periodos de tiempo más largo. *La evidencia actual no apoya el uso de profilaxis antibiótica en pacientes con pancreatitis aguda necrotizante* pero sí permite recomendar la búsqueda temprana de signos de infección del área de necrosis (presente en el 20% de pacientes con necrosis pancreática), obtener muestras para confirmación microbiológica e iniciar en estos casos terapia antimicrobiana inicialmente empírica y luego ajustada según cultivos. En sitios donde sea técnicamente difícil obtener muestras para cultivo del sitio de necrosis se recomienda, ante la sospecha de infección, y una vez descartados otros focos, iniciar antibioticoterapia empírica con fármacos que alcancen concentraciones inhibitorias mínimas en páncreas, siendo de primera elección los carbapenémicos.

REFERENCIAS

1. Derveniz C, Johnson CD, Bassi C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 195-210.
2. Fritz S, Hackert T, Hartwig W, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200(1): 111-7.
3. Maraví-Poma E, Gener J, Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Domínguez Muñoz JE and Spanish Group for the Study of Septic Complications in Severe Acute Pancreatitis. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1974-80.
4. 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; 5: 113-8.
5. 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.

6. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663-7.
7. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1997; 132: 487-92.
8. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: 79-83.
9. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malferteiner P, Goebell H, Beger HG. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
10. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, Imrie CW, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245: 674-683.
11. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: Results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 736-42.
12. De Vries Annemarie, Besselink Marc GH, Buskens Erik, et al. Randomized Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis: Relationship between Methodological Quality and Outcome. *Pancreatology* 2007; 7: 531-538.
13. Bai Y, Gao J, Zou D, Li Z. 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; 103: 104-10.
14. Nadim SJ, Suhail SM, Spencer RI, et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery* 2009; 197: 806-813.
15. Bai Y, Gao J, Zou D, Li Z. Antibiotics Prophylaxis in Acute Necrotizing Pancreatitis: An Update. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 705-7.
16. Cinar E, Ateskan U, Baysan A, et al. Is late antibiotic prophylaxis effective in the prevention of secondary pancreatic infection? *Pancreatology* 2003; 3(5): 383-8.
17. Foitzik T, Hotz HG, Kinzig M, et al. Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 526-30.
18. Tsuji Yoshihisa, Chiba Tsutomu. Are Prophylactic Antibiotics Really Ineffective in Reducing the Risk of Pancreatic Necrosis? *Am J Gastroenterol* 2008; 103(8): 2145-6; author reply 2146-7.
19. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, et al. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 40-9.
20. Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, et al. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1484-92.
21. Grosso F, Quinteira S, Peixe L. Emergence of an extreme-drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-23 in a patient with acute necrohaemorrhagic pancreatitis. *J Hosp Infect* 2010; 75(1): 82-3.
22. Berzin T, Rocha F, Whang E, et al. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 63-66.
23. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, Safadi BY. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2005; 140: 752-756.
24. Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 63-67.