



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Tratamiento antibiótico en la pancreatitis aguda

Enrique de-Madaria* y Juan F. Martínez Sempere

Unidad de Gastroenterología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 26 de septiembre de 2008; aceptado el 7 de enero de 2009
Disponible en Internet el 19 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Necrosis pancreática;
Tratamiento
antibiótico;
Infección

KEYWORDS

Pancreatic necrosis;
Antibiotic therapy;
Infection

Resumen

La infección de necrosis pancreática (INP) es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda (PA). La elección de un tratamiento antibiótico en PA debe basarse en la penetración del fármaco en páncreas y en el grado de cobertura que ofrece contra la flora bacteriana típica que produce la INP. Fármacos como el imipenem, el ciprofloxacino y el metronidazol se han estudiado extensamente y parecen ser los ideales para el tratamiento de la INP. Las guías de práctica clínica recomiendan carbapenem como tratamiento empírico inicial, y en caso de aislar un germen grampositivo en muestras de punción pancreática recomiendan vancomicina asociada o no a carbapenem. Actualmente, no hay pruebas científicas suficientes para apoyar el tratamiento antibiótico profiláctico de la INP, dado que tanto los estudios de mayor calidad (doble ciego) como el último metaanálisis publicado no han mostrado ninguna ventaja en su uso.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Antibiotic therapy in acute pancreatitis

Abstract

Infected pancreatic necrosis (IPN) is one of the main causes of mortality in patients with acute pancreatitis (AP). The choice of antibiotic therapy in AP should be based on penetration of the drug in the pancreas and the degree of coverage provided against the typical bacterial flora produced in IPN. Drugs such as imipenem, ciprofloxacin and metronidazole have been widely studied and seem to be ideal in the treatment of IPN. Clinical practice guidelines recommend a carbapenem agent as the initial empirical treatment. When Gram-positive pathogens are isolated in pancreatic samples, vancomycin can be used alone or associated with a carbapenem. Currently, prophylactic antibiotic therapy for IPN is not supported by the scientific evidence, since both the best quality

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: demadaria_enr@gva.es (E. de-Madaria).

studies (double-blind) and the latest meta-analysis published have found no benefit of the use of this strategy.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad frecuente, considerada la segunda causa de ingreso hospitalario por enfermedad digestiva. En un 85% de los pacientes el curso de la enfermedad es leve, con una morbilidad escasa y una mortalidad nula¹. El 15% restante presenta una enfermedad grave con importante morbimortalidad.

La mortalidad por PA se distribuye de forma bimodal, con un pico inicial en las 2 primeras semanas de evolución debido a fallo orgánico por respuesta inflamatoria sistémica derivada directamente de la propia enfermedad, y un segundo pico a partir de la segunda semana secundario a la infección de necrosis pancreática (INP). La mortalidad global por PA se da aproximadamente en el 5% de los casos; en la PA necrosante ésta se eleva al 17%; si se trata de necrosis estéril es del 12%, y en el caso de necrosis infectada es del 30%¹. El paciente con INP no sólo tiene una alta probabilidad de fallecer, sino que también tiene una gran morbilidad dado el curso tórpido de esta complicación, con tratamientos muy intensivos (generalmente necrosectomía quirúrgica con drenajes) e ingresos hospitalarios prolongados. Todo esto justifica que se haya hecho un gran esfuerzo en la búsqueda de tratamientos profilácticos que disminuyan la incidencia de la INP, de métodos para un diagnóstico certero y rápido de esta complicación y de medios terapéuticos para su tratamiento.

En este artículo se revisará el papel de los antibióticos en la profilaxis y el tratamiento de la INP en el seno de una PA.

Antibióticos útiles en las infecciones pancreáticas

El antibiótico ideal para la profilaxis y tratamiento de la INP debe penetrar adecuadamente en páncreas y cubrir la flora que más frecuentemente produce esta complicación.

En los años 80 se comenzaron a publicar estudios en los que se investigaba qué antibióticos tenían una adecuada penetración en el parénquima del páncreas o se excretaban en fluido pancreático en concentraciones adecuadas. Los primeros trabajos se realizaron en modelos animales de PA^{2,3}. En 1984, Wallace publica un estudio en el que se administraba cefamandol, amikacina y cloranfenicol a 10 pacientes antes de realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; posteriormente se medía la concentración de éstos en jugo pancreático. Se concluyó que la amikacina y el cefamandol se excretaban en concentraciones subterapéuticas, y que el cloranfenicol se excretaba de forma adecuada⁴. Los primeros estudios que señalaron a las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino) y al imipenem como antibióticos con adecuada excreción en jugo pancreático fueron publicados por un grupo de cirujanos suecos que practicaban trasplante de páncreas^{5,6}.

En 1992, Buchler⁷, del grupo de H. Beger, examinó la concentración de 10 antibióticos en sangre y tejido pancreático de 89 pacientes en los que se realizaba cirugía pancreática. Se describieron 3 grupos de antibióticos en función de la relación entre la concentración en tejido pancreático y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del fármaco:

1. Baja concentración tisular: netilmicina, tobramicina.
2. Antibióticos en concentración tal que elimina algunas bacterias pero no todas: mezlocilina, piperacilina, ceftizoxima y cefotaxima.
3. Alta concentración tisular: ciprofloxacino, ofloxacino e imipenem.

En un estudio de Bassi⁸ se investigó en PA necrosante la excreción de antibióticos en muestras obtenidas por punción aspirativa con aguja fina (PAAF), cirugía y a través de drenajes. Observaron que el pefloxacino y el metronidazol se excretaban muy bien (y alcanzaban la CIM de la mayoría de las bacterias sensibles).

En la [tabla 1](#) se resumen los estudios acerca de la biodisponibilidad de múltiples antibióticos en tejido pancreático, en necrosis pancreática tras PA o fluido pancreático (no se incluyen estudios en modelos animales).

Profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda grave

El uso de profilaxis antibiótica en PA surge del intento de disminuir la importante morbimortalidad que deriva de la INP. Es importante conocer la verdadera eficacia de este enfoque, ya que la exposición de un paciente a un tratamiento antibiótico que no es útil lo expone a la selección de cepas de microorganismos resistentes, al desarrollo de infecciones fúngicas y a los posibles efectos secundarios del fármaco, algunos de ellos potencialmente graves, como la colitis por *Clostridium difficile* o el shock anafiláctico.

Los primeros estudios que se publicaron en la década de 1970^{9,10} no observaron beneficios en el grupo tratado con antibiótico. Estos estudios arcaicos usaron ampicilina, un antibiótico que no penetra bien en páncreas¹¹ y no seleccionaron un grupo de alto riesgo de desarrollo de INP (incluían PA leves). Aun así, el artículo de Finch de 1976¹⁰ fue el primer estudio doble ciego en profilaxis antibiótica de PA, algo que no volvería a ocurrir en casi 30 años.

En los años 90 se retomó la investigación de la profilaxis antibiótica en PA con la publicación de un estudio multicéntrico italiano aleatorizado en el que se administraba imipenem (antibiótico de probada penetración en páncreas, ver [tabla 1](#)) frente a la ausencia de tratamiento en PA necrosante¹². Se observó una menor incidencia de INP e infecciones extrapancreáticas de forma significativa en el

Tabla 1 Estudios sobre penetración de antibióticos en tejido pancreático, en necrosis pancreática tras pancreatitis aguda o fluido pancreático

Penetración	Antibiótico	Estudios	Muestras estudiadas
Adecuada	Imipenem	Brattström, 1989 ⁶ . Büchler, 1992 ⁷ . Bassi, 1994 ⁸ . Minelli, 1996 ³⁰	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
	Ertapenem	Wittau, 2006 ³¹	Resecciones pancreáticas
	Ciprofloxacino	Brattström, 1988 ⁵ . Büchler, 1992 ⁷ . Pederzoli, 1987 ³² . Brattström, 1987 ³³ . Isemann, 1994 ³⁴ . Adam, 2001 ³⁵	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
	Ofloxacino	Brattström, 1988 ⁵ . Büchler, 1992 ⁷ . Brattström, 1987 ³³ .	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
	Pefloxacino	Bassi, 1994 ⁸ . Malmberg, 1990 ³⁶ . Bertazzoni, 1996 ³⁷	Muestras de necrosis (PA). Fluido pancreático
	Moxifloxacino	Wacke, 2006 ³⁸	Resecciones pancreáticas
	Metronidazol	Büchler, 1992 ⁷ . Bassi, 1994 ⁸ . Wallace, 1986 ³⁹ . Büchler, 1989 ⁴⁰	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
	Clindamicina	Brattström, 1988 ⁵	Fluido pancreático
	Ceftriaxona	Martin, 1997 ⁴¹	Resecciones pancreáticas y fluido pancreático
	Ceftazidima	Drewelow, 1993 ⁴²	Necrosis (PA) y fluido pancreático
	Cefepime	Delcenserie, 2001 ⁴³	Pseudoquistes, resecciones pancreáticas y fluido pancreático
	Cloranfenicol	Wallace, 1984 ⁴	Fluido pancreático
	Trimetoprima sulfometoxazol	Wallace, 1986 ³⁹	Fluido pancreático
Subóptima	Fluconazol	Shrikhande, 2000 ⁴⁴	Resecciones pancreáticas
	Cefotaxima	Büchler, 1992 ⁷	Resecciones pancreáticas
	Ceftizoxima	Büchler, 1992 ⁷	Resecciones pancreáticas
	Mezlocilina	Büchler, 1992 ⁷ . Bassi, 1994 ⁸ . Wallace, 1986 ³⁹ . Büchler, 1989 ⁴⁰ .	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
Inadecuada	Cefoxitina	Brattström, 1988 ⁵	Fluido pancreático
	Cefamandol	Wallace, 1984 ⁴	Fluido pancreático
	Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina)	Wallace, 1984 ⁴ . Büchler, 1992 ⁷ . Bassi, 1994 ⁸ . Büchler, 1989 ⁴⁰ .	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático
	Ampicilina	Koch, 1989 ¹¹	Resecciones pancreáticas
Resultados contradictorios*	Piperacilina	Brattström, 1988 ⁵ . Büchler, 1992 ⁷ . Komorzycycki, 2006 ⁴⁵	Muestras de necrosis (PA) y resecciones pancreáticas. Fluido pancreático

Son estudios que no valoran su utilidad clínica, sólo su biodisponibilidad.

*En el caso de piperacilina se hallaron en diferentes estudios concentraciones inadecuadas, subóptimas y adecuadas de este antibiótico.

PA: pancreatitis aguda.

grupo tratado, sin afectar la mortalidad o necesidad de cirugía.

Poco después se publicó un estudio finlandés, de un solo centro, que comparaba cefuroxima frente a la ausencia de tratamiento en PA necrosante¹³. Sus resultados fueron paradójicos, ya que a pesar de que no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de infección pancreática, sí se observó una menor mortalidad y necesidad de cirugía en el grupo tratado. El estudio ha sido muy criticado, ya que parte

de las diferencias en cuanto a mortalidad se debieron a mayor incidencia en grupo control de fallo orgánico precoz, que no se relaciona con infección pancreática, y a sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, probablemente asociada a catéter.

A estos 2 estudios siguieron una serie de ensayos similares en cuanto a no ser doble ciego¹⁴⁻¹⁷ (sus resultados se resumen en la [tabla 2](#)). En estos trabajos se describía algún beneficio para el grupo tratado con antibiótico profiláctico,

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda

Autor	ABT	Población (n)	IP	IEP/globales	Cirugía	Mortalidad
Pederzoli, 1993 ¹²	Imipenem i.v.	PAN (74)	<	IEP: <	=	=
Sainio, 1995 ¹³	Cefuroxima i.v.	PAN (60)	=	Globales: <	<	<
Luiten, 1995 ¹⁵	Cefotaxima i.v. + colistina-anfotericina-norfloxacino p.o. y p.r.	PA grado D y E de Balthazar (102)	<		=	=
Delcenserie, 1996 ¹⁴	Ceftazidima+amikacina+metronidazol i.v.	PA grado E de Balthazar (23)	=	Globales: <	=	=
Schwarz, 1997 ¹⁸	Ofloxacino+metronidazol i.v.	PAN (26)	=			=
Nordback, 2001 ¹⁶	Imipenem i.v.	PAN (58)			<	=
Rokke, 2007 ¹⁷	Imipenem i.v.	PAN (73)		Globales: <	=	=
Isenmann, 2004 ²²	Ciprofloxacino+metronidazol i.v.*	PAN (114)	=	=	=	=
Dellinger, 2007 ²³	Meropenem i.v.*	PAN (100)	=	=	=	=

* Estudios aleatorizados controlados frente a placebo (doble ciego).

ABT: antibiótico; IEP/globales: infecciones extrapancreáticas o infecciones globales (pancreáticas más extrapancreáticas); IP: infección pancreática; i.v.: intravenoso; PA: pancreatitis aguda; PAN: pancreatitis aguda necrosante (diagnosticada por tomografía computarizada); p.o.: vía oral; p.r.: vía rectal.

salvo en uno de ellos¹⁸. Así, en los primeros metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados se encontraba una clara ventaja para el uso de la profilaxis antibiótica y se describía una menor mortalidad¹⁹⁻²¹.

Cuando el uso de antibióticos profilácticos estaba generalizado en la práctica clínica, en 2004 se publica un estudio multicéntrico alemán (Isenmann et al²²), el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado frente a placebo con antibióticos con buena penetración en páncreas (ciprofloxacino y metronidazol). En este estudio no se encontró ninguna ventaja para el tratamiento antibiótico en objetivos finales como infección pancreática y extrapancreática, necesidad de cirugía o mortalidad. El protocolo del ensayo incluía una serie de criterios para el inicio de antibióticos de forma abierta: desarrollo posterior al inicio del tratamiento aleatorizado de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, fallo multiorgánico, aumento de proteína C reactiva con sospecha clínica o confirmada de infección pancreática o extrapancreática. Es decir que el estudio afirma que no hay diferencias entre usar antibióticos de forma profiláctica y el inicio de un tratamiento antibiótico empírico precoz ante sospecha de infección. En 2007 se publica un estudio internacional con meropenem frente a placebo, que confirma estos resultados negativos²³. La inclusión de estos estudios en el último metaanálisis publicado²⁴ revela la falta de beneficio de la profilaxis antibiótica en claro contraste con la mayoría de los metaanálisis previos. En este artículo los autores realizan un subanálisis en función de la calidad metodológica de los ensayos publicados y encuentran que la mortalidad es significativamente menor en estudios de un solo centro hospitalario y en aquellos que no son doble ciego, e indican que la presencia de sesgos ha sido importante en aquellos estudios positivos.

El uso de antifúngicos profilácticos en PA necrosante es muy discutido. Solamente un estudio prospectivo ha evaluado el uso de fluconazol y garcilina en pacientes con

PA y factores predisponentes para infección por hongos²⁵, y muestra una menor incidencia de colonización o infección. En este estudio no se diferenciaba a los pacientes con INP por hongos ni infección clínicamente relevante de mera colonización de catéter central, por vía respiratoria, urinaria o digestiva, por lo que su utilidad clínica no es clara. A pesar de que algunos autores han defendido su uso²⁶, las pruebas disponibles no permiten aconsejar la profilaxis antifúngica, máxime cuando la propia profilaxis antibacteriana, probablemente el principal factor predisponente a la infección por hongos, no parece ser de utilidad.

Si bien en la actualidad no hay pruebas científicas de calidad que apoyen el uso de antibióticos profilácticos en PA grave, de acuerdo con el estudio de Isenmann et al²² se debe considerar la administración de un tratamiento antibiótico empírico en aquellos pacientes con PA y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis) o fallo orgánico, sobre todo a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad, no como profilaxis en un paciente con necrosis pancreática, sino como terapéutica precoz de una sospecha por confirmar de sepsis grave en la que el foco más probable es la necrosis pancreática²⁷.

Uso de antibióticos empíricos ante sospecha de infección de necrosis pancreática

La sospecha de INP viene dada generalmente por el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o fallo orgánico a partir de la segunda semana de evolución de una PA necrosante. La clínica no es suficiente para el diagnóstico de esta complicación, con incidencia de fiebre y leucocitosis similares en pacientes con necrosis estéril o necrosis infectada²⁸; por eso, ante la sospecha clínica de INP, ésta debe confirmarse. Actualmente, el mejor método para el diagnóstico de INP es la PAAF

Tabla 3 Microorganismos aislados en cirugía de infección de necrosis pancreática (135 pacientes)

Microorganismo	%
<i>Escherichia coli</i>	32
<i>Enterococcus</i>	25
<i>Klebsiella</i>	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Pseudomonas/Proteus</i>	11
<i>Candida</i>	11

Extraído de Rau BM, Beger HG⁴⁶. Bacterial and fungal infections in necrotizing pancreatitis. En: Beger HG, Warshaw A, Buchler M, Kozarek R, Lerch MM, Neoptolemos J, et al., editores. The pancreas. 2 ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p. 288-97.

guiada por tomografía computarizada (TC) o ecografía con realización de Gram y cultivo de la muestra: ésta es una técnica segura y fiable para diferenciar necrosis estéril de necrosis infectada²⁹.

Los microorganismos más frecuentemente relacionados con la INP son las enterobacterias, seguidas de los estafilococos (tabla 3). Los fármacos más estudiados en cuanto a penetración en páncreas sano y tras PA son el imipenem, las quinolonas y el metronidazol (ver tabla 2). En INP se ha descrito una alta incidencia de resistencia de microorganismos a ciprofloxacino²². Por esto, en varias guías de práctica clínica del tratamiento de PA se recomienda que ante la sospecha de INP, el primer antibiótico que utilizar es el imipenem, y en caso de alergia o intolerancia a éste, ciprofloxacino asociado a metronidazol^{1,29}. Otra posibilidad sería ceftriaxona asociada a metronidazol. En caso de aislamiento de gérmenes grampositivos en la PAAF de necrosis pancreática se recomienda utilizar vancomicina ajustada a función renal como tratamiento único o asociada a imipenem^{1,29}, aunque no se haya estudiado específicamente si este fármaco penetra en tejido pancreático.

El único antifúngico estudiado específicamente en páncreas humano es el fluconazol, que muestra un grado adecuado de penetración (tabla 2).

Conclusiones

Se debe elegir un tratamiento antibiótico en la infección de necrosis pancreática que tenga una adecuada penetración en la glándula y que cubra los gérmenes que se asocian a esta complicación. Fármacos como el imipenem, el ciprofloxacino y el metronidazol cumplen esas premisas. El imipenem es el antibiótico empírico de elección en la infección de necrosis pancreática. En caso de aislamiento de germen grampositivo en la punción pancreática se recomienda vancomicina (asociada o no a imipenem), aunque no hay estudios acerca de la penetración de este fármaco en páncreas. Actualmente no hay suficientes pruebas científicas que apoyen la profilaxis antibiótica contra bacterias u hongos en PA necrosante. En caso de síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica o fallo orgánico, sobre todo a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad, se debe considerar un tratamiento antibiótico empírico ante la posibilidad de una INP, y descartarla con una punción pancreática con realización de Gram y cultivo.

Preguntas test

1. ¿Cuál de los siguientes antibióticos penetra peor en páncreas?
 - a) Tobramicina
 - b) Ceftriaxona
 - c) Cefepime
 - d) Ofloxacino
 - e) Metronidazol

La respuesta correcta es la a). Los aminoglucósidos han mostrado una baja penetración en páncreas en todos los estudios realizados.

2. ¿Cuál es el único fármaco antifúngico del que se ha estudiado su penetración en páncreas?
 - a) Anfotericina B
 - b) Miconazol
 - c) Fluconazol
 - d) Ketoconazol
 - e) Ninguno de ellos

La respuesta correcta es la c).

3. Paciente con PA necrosante en su tercera semana de evolución; en el que comienza a desarrollarse fiebre con taquicardia, taquipnea y leucocitosis. Seleccione la opción correcta.
 - a) Se debe realizar necrosectomía quirúrgica sin dilación, dado que se trata de una INP.
 - b) Se debe comenzar con imipenem en dosis profilácticas.
 - c) Se debe hacer una TC urgente para descartar aire en la necrosis pancreática; en caso de no haberlo, se descarta una infección de la necrosis.
 - d) El cuadro se debe probablemente a la propia pancreatitis y no debe tratarse con antibióticos.
 - e) Si no hay un foco séptico claro se debe realizar una punción pancreática guiada por ecografía o TC y realizar Gram y cultivo de la muestra; sería aconsejable comenzar con un tratamiento antibiótico empírico.

La respuesta correcta es la e). La infección de necrosis pancreática se debe sospechar ante cualquier síndrome de respuesta sistémica que se desarrolla a partir de la segunda semana de evolución (en la primera semana suele deberse a la propia enfermedad, no a sepsis de origen pancreático). La clínica no es suficiente para el diagnóstico, debe confirmarse con punción pancreática, lo que también permite aislar el germen y obtener un antibiograma.

4. Se realiza punción pancreática guiada por ecografía al paciente de la pregunta anterior. Se obtiene un líquido negruzco, inodoro, que se envía a microbiología para

Gram y cultivo. Pocas horas después se avisa por teléfono de que se observa un germen grampositivo en la tinción de Gram. ¿Cuál sería la opción más aconsejable?

- a) Iniciar fluconazol e imipenem empíricos hasta obtener el antibiograma.
- b) Comenzar la administración de imipenem como antibiótico único.
- c) Intervenir al paciente sin administrar antibióticos, ya que éstos no penetran bien en la necrosis infectada.
- d) Iniciar vancomicina ajustada a función renal y consultar a cirugía.
- e) El hecho de aislar un germen con la tinción de Gram no tiene valor clínico relevante, se debe esperar al cultivo.

La respuesta correcta es la d). Ante una tinción de Gram que muestra gérmenes grampositivos se debe asumir una INP por *S. aureus* o *S. epidermidis*. Se recomienda actualmente vancomicina ajustada a función renal, pese a que no se ha estudiado su penetración en páncreas, ya que cubre bien esa flora.

5. Señale la respuesta correcta respecto a la INP:

- a) No influye en el pronóstico del paciente con PA.
- b) Un tratamiento antibiótico precoz permite evitar la cirugía en la mayor parte de los casos.
- c) Las enterobacterias son los microorganismos más frecuentemente aislados.
- d) Es una complicación de la pancreatitis necrosante que típicamente no se asocia a fallo orgánico.
- e) Es la causa más frecuente de mortalidad en la primera semana de evolución de la pancreatitis.

La respuesta correcta es la c). La infección de necrosis pancreática ensombrece el pronóstico de la pancreatitis con una mortalidad del 30% en comparación con el 12% de la necrosis estéril. Aunque algunos casos pueden responder a antibióticos como tratamiento único, la mayor parte necesita alguna forma de tratamiento invasivo, más frecuentemente la cirugía (necrosectomía). La flora más frecuentemente aislada son las enterobacterias, sobre todo *Escherichia coli*. La infección de necrosis es una causa frecuente de fallo orgánico a partir de la segunda semana de evolución de la enfermedad, y la causa más frecuente de mortalidad en ese período.

Bibliografía

1. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
2. Studley JG, Schentag JJ, Schenk Jr WG. Excretion of cephalothin and cefamandole by the normal pancreas and in acute pancreatitis in dogs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;22:262-5.
3. Lankisch PG, Klesel N, Seeger K, Seidel G, Winckler K. Penetration of cefotaxime into the pancreas. *Z Gastroenterol.* 1983;21:601-3.
4. Wallace JR, Johnson J, Lucas CE, Cushing R, Ledgerwood AM, Sugawa C. Assessment of pancreatic ductal penetration of antibiotics. *Am Surg.* 1984;50:666-7.
5. Brattstrom C, Malmberg AS, Tyden G. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into human allograft pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother.* 1988;22:213-9.
6. Brattström C, Malmberg AS, Tydén G. Penetration of imipenem into human pancreatic juice following single intravenous dose administration. *Chemotherapy.* 1989;35:83-7.
7. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology.* 1992;103:1902-8.
8. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, Falconi M, Bonora A, Abbas H, et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:830-6.
9. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res.* 1975;18:197-200.
10. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1976;183:667-71.
11. Koch K, Drewelow B. Pancreatic kinetics of ampicillin. *Zentralbl Chir.* 1989;114:129-35.
12. 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.
13. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet.* 1995;346:663-7.
14. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:198-201.
15. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1995;222:57-65.
16. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paaanen 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.
17. Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LO, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: A prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:771-6.
18. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997;122:356-61.
19. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:496-503.
20. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas.* 2001;22:28-31.
21. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD002941.
22. Isenmann R, Runzi 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;126:997-1004.
23. 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;245:674-83.
24. 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;103:104-10.
25. He YM, Lv XS, Ai ZL, Liu ZS, Qian Q, Sun Q, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A

- prospective clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2619–21.
26. 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.
 27. Haney JC, Pappas TN. Necrotizing pancreatitis: Diagnosis and management. *Surg Clin North Am.* 2007;87:1431–46 ix.
 28. Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology.* 1987;93:1315–20.
 29. Navarro S, Amador J, Argüello L, Ayuso C, Boadas J, De Las Heras G, et al. Recomendaciones del Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda. Conferencia de Consenso. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:366–87.
 30. Minelli EB, Benini A, Bassi C, Abbas H, Falconi M, Locatelli F, et al. Antimicrobial activity of human pancreatic juice and its interaction with antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2099–105.
 31. Wittau M, Wagner E, Kaefer V, Koal T, Henne-Bruns D, Isenmann R. Intraabdominal tissue concentration of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:312–6.
 32. Pederzoli P, Falconi M, Bassi C, Vesentini S, Orcalli F, Scaglione F, et al. Ciprofloxacin penetration in pancreatic juice. *Chemotherapy.* 1987;33:397–401.
 33. Brattström C, Malborg AS, Tydén G. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into pancreatic juice. *Chemioterapia.* 1987;6:295–7.
 34. Isenmann R, Friess H, Schlegel P, Fleischer K, Buchler MW. Penetration of ciprofloxacin into the human pancreas. *Infection.* 1994;22:343–6.
 35. Adam U, Herms S, Werner U, Strubelt H, Makowiec F, Hopt UT, et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection.* 2001;29:326–31.
 36. Malmborg AS, Brattström C, Tydén G. Penetration of pefloxacin into human allograft pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:393–7.
 37. Bertazzoni ME, Benini A, Muner A, Bassi C, Abbas H, Pederzoli P. Pefloxacin penetration into human necrotic pancreatic tissue. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:237–43.
 38. Wacke R, Forster S, Adam U, Mundkowsky RG, Klar E, Hopt UT, et al. Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:994–9.
 39. Wallace JR, Cushing RD, Bawdon RE, Sugawa C, Lucas CE, Ledgerwood AM. Assessment of antimicrobial penetration into the pancreatic juice in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:313–6.
 40. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, Bittner R, Vanek E, Schlegel P, et al. The penetration of antibiotics into human pancreas. *Infection.* 1989;17:20–5.
 41. Martin C, Cottin A, Francois-Godfroy N, Mallet MN, Martin A, Sastre B, et al. Concentrations of prophylactic ceftriaxone in abdominal tissues during pancreatic surgery. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:445–8.
 42. Drewelow B, Koch K, Otto C, Franke A, Riethling AK. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection.* 1993;21:229–34.
 43. Delcenserie R, Dellion-Loziquez MP, Yzet T, Lepointe B, Hary L, Badoui R, et al. Pancreatic concentrations of cefepime. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:711–3.
 44. Shrikhande S, Friess H, Issenegger C, Martignoni ME, Yong H, Gloor B, et al. Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2569–71.
 45. Otto W, Komorzycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis. *HPB (Oxford).* 2006;8:43–8.
 46. Rau BM, Beger HG. Bacterial and fungal infections in necrotizing pancreatitis. En: Beger HG, Warshaw A, Buchler M, Kozarek R, Lerch MM, Neoptolemos J, et al., editores. *The pancreas.* 2 ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p. 288–97.