

Profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda

MIGUEL PÉREZ-MATEO

Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Tras la reunión de Atlanta en 1992, se contemplan dos formas clínicas de pancreatitis aguda (PA): leve y grave. Esta última se caracteriza por la presencia de complicaciones locales o sistémicas. Aproximadamente el 80% de los casos son formas leves, pero el 20% restante adopta un perfil evolutivo preocupante, con una mortalidad que alcanza el 25-30%, de acuerdo con las series publicadas. Cuando se considera la distribución temporal de los casos fatales, se observa una curva bimodal, con un pico temprano en relación con el fallo multiorgánico (FMO) y otro tardío como consecuencia de la infección de la necrosis pancreática y FMO secundario.

Infección y pancreatitis aguda

La PA es una enfermedad frecuente en nuestro ambiente. En España, se estima una incidencia aproximada de 350 casos/10⁶

y año. La etiología es múltiple, pero en la inmensa mayoría de las series predomina el origen biliar, seguido por el alcohólico. Clásicamente, se había considerado que las manifestaciones sistémicas de la PA eran provocadas por la acción de las enzimas activadas en diversos órganos y sistemas. Sin embargo, en los últimos años del siglo XX diversos autores llamaron la atención sobre el hecho de que la PA grave presentaba un cuadro clínico similar a otras situaciones críticas, como quemados, politraumatizados y postoperados de cirugía compleja, y que reunía los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Hoy se acepta que en la PA el daño tisular inicial activa una tríada de elementos compuesta por los macrófagos, las células endoteliales y las citoquinas, tanto a nivel local como sistémico, que condiciona un SRIS, el cual puede evolucionar hacia FMO y *exitus*.

La infección de la necrosis pancreática es la principal causa de mortalidad tardía en la PA (a partir de la semana 3-4). Tras la estandarización del diagnóstico de la infección pancreática mediante la punción dirigida por métodos de imagen, se puso de manifiesto que la mayoría de las veces el agente responsable era una enterobacteria. Aunque no se ha demostrado de manera incontrovertible, todos los indicios abogan por un fenómeno de translocación bacteriana desde la luz intestinal, facilitada por un aumento de la permeabilidad, como origen de la infección¹. Las vías implicadas son variadas: transmural, hematogena, linfática o ascendente desde el duodeno (fig. 1).

Por todos estos motivos, no es de extrañar que desde hace tiempo se persiguiera la posibilidad de prevenir la infección pancreática con el uso de antibióticos. Los trabajos iniciales ofrecieron resultados desalentadores², probablemente por un diseño inadecuado debido a que no todos los casos eran PA necrotizante y porque se usó ampicilina, un antibiótico que ahora sabemos tiene una escasa penetrancia en el tejido pancreático. Tras los estudios de Büchler et al³, se conoció que los antibióticos con mejor penetración pancreática eran el imipenem, las quinolonas y el metronidazol, mientras que los aminoglucósidos apenas atraviesan el tejido pancreático (tabla 1).

Puntos clave

- La infección de la necrosis pancreática es la principal causa de mortalidad tardía (semanas 3-4) en la pancreatitis aguda, provocando un fallo multiorgánico.
- Los microorganismos que infectan la necrosis pancreática son enterobacterias procedentes del intestino y que alcanzan la glándula por vía transmural, ascendente, hematogena o linfática.
- No todos los antibióticos penetran en el tejido pancreático con la misma facilidad. Los que mejor lo hacen son los carbapenem, las quinolonas y el metronidazol, y los que peor, los aminoglucósidos.
- La antibioterapia profiláctica sistémica no puede ser recomendada hoy día en la pancreatitis aguda necrótica. El papel de la descontaminación intestinal selectiva necesita precisarse con nuevos estudios.
- Ante la sospecha clínica de infección pancreática, debe confirmarse con punción-aspiración con aguja fina dirigida, Gram y cultivo. Si se observan gérmenes gramnegativos o la extensión es negativa, debe iniciarse tratamiento con un carbapenem, y usar vancomicina si se objetivan bacterias grampositivas.

Estudios controlados de profilaxis antibiótica sistémica

El primer estudio publicado con este fundamento científico fue el de Pederzoli et al⁴ en 1993. Los pacientes con PA necroti-

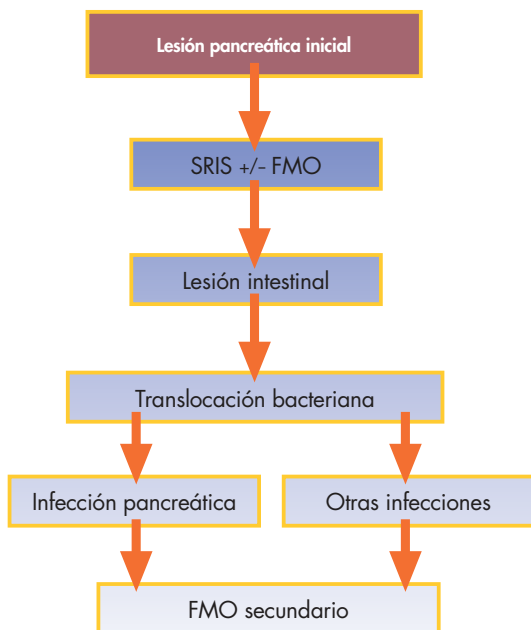


Figura 1. Secuencia de acontecimientos en la infección de la necrosis pancreática. FMO: fallo multiorgánico; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

zante fueron asignados a recibir imipenem por vía intravenosa (iv) 0,5 g x 3/día o placebo. Los autores observaron una reducción significativa en la sepsis pancreática y no pancreática (30,3% frente a 12,2% para la sepsis pancreática; 48,5% frente a 14,6% para la sepsis no pancreática) en respuesta al tratamiento antibiótico. No hubo diferencia significativa en la mortalidad (12,1% frente a 7,3%). Poco después, un grupo de autores finlandeses comunicó que la cefuroxima iv (1,5 g x 3) reducía la mortalidad en el grupo que recibió profilaxis⁵. Paradójicamente, no observaron una disminución de la infección pancreática ni extrapancreática, excepto la de origen urinario. Dos estudios adicionales, ambos con un número reducido de pacientes, llegaron a conclusiones distintas. Delcenserie et al⁶ mostraron que la asociación de ceftazidima, amikacina y metronidazol reducía la incidencia de sepsis comparada con el control en PA grave. Sin embargo, en un trabajo alemán con 26 pacientes diagnosticados

Tabla 1. Efecto de los antibióticos

Efecto positivo
Imipenem
Ciprofloxacino
Ofloxacino
Efecto positivo en combinación
Mezlocilina
Piperacilina
Ceftizoxima
Cefotaxima
Metronidazol
Sin efecto
Netilmicina
Tobramicina

Fuente: Büchler M et al³.

de PA necrótica y tratados con ofloxacino y metronidazol no detectaron mejoría de mortalidad ni de la infección pancreática comparados con el control, aunque sí una reducción del APACHE-II en el curso del proceso en el grupo tratado⁷.

Estos resultados produjeron un estado de cierta euforia a favor de la antibioterapia profiláctica en la PA necrotizante. Cuatro metaanálisis de estos primeros estudios concluían que los antibióticos eran capaces de reducir significativamente la mortalidad y la sepsis^{2,8-10}. Con posterioridad se publicaron varios estudios adicionales que, en general, adolecían de un bajo poder estadístico¹¹⁻¹³.

Descontaminación intestinal selectiva del tracto digestivo

La descontaminación intestinal selectiva (DIS) reduce la infección nosocomial en pacientes críticos, por lo que se había sugerido que la administración de antibióticos no absorbibles podría ser útil para prevenir la infección de la necrosis pancreática. En un estudio retrospectivo, se comparó la evolución de 9 pacientes con PA necrótica que recibieron DIS con una serie previa de 6 enfermos sin DIS¹⁴. Los resultados mostraron una reducción de la tasa de infecciones en el grupo tratado, pero sin disminución significativa de la mortalidad. La serie es muy reducida y el periodo de inclusión muy largo (5 años), por lo que este trabajo debe considerarse como una aportación débil en favor del uso de DIS en PA. Posteriormente, Luiten et al¹⁵ publicaron los resultados de un estudio con DIS en PA grave. Los enfermos fueron aleatorizados a recibir tratamiento estándar sin antibióticos o una asociación de colistina, norfloxacino y amfotericina por vía oral junto a cefotaxima iv. Los autores comunicaron una reducción significativa de la mortalidad tardía como consecuencia de una disminución de las infecciones de la necrosis pancreática por microorganismos gramnegativos. El diseño del trabajo ha impedido conocer realmente el valor de la DIS en la PA, dado que se asoció antibioterapia por vía sistémica.

Perfusión arterial regional continua

Varios grupos japoneses han comunicado su experiencia con la perfusión intraarterial regional continua de antibióticos y anti-proteasas (nafamostato mesilato). Coinciden en afirmar que esta asociación es útil en reducir la mortalidad, siempre que se inicie tempranamente (< 72 horas del comienzo del cuadro clínico)^{16,17}. Naturalmente, este esquema terapéutico exige la cateterización del tronco celiaco. La repercusión de estos resultados ha sido escasa en el mundo occidental.

Estudios comparativos entre antibióticos

Con la aceptación de la antibioterapia profiláctica inducida por los estudios antes referidos, algunos autores diseñaron ensayos clínicos enfocados a comparar la utilidad de diversos antibióticos. Bassi et al enfrentaron pefloxacino e imipenem, con resultados favorables a este último agente¹⁸. Manes et al comunicaron la equivalencia de imipenem y meropenem¹⁹.

Estudios doble ciego

En 2004, un grupo alemán encabezado por Isenmann et al²⁰ publicó el primer ensayo clínico a doble ciego de antibioterapia profiláctica en la PA. Se estudiaron 200 pacientes con PA potencialmente grave identificada por tomografía computarizada (TC) o por elevación de la proteína C reactiva > 150 mg/l, y que fueron asignados a recibir una asociación de metronidazol y ciprofloxacino o placebo. El reclutamiento de pacientes debió interrumpirse tras un análisis intermedio cuando se había incluido el 50% de casos. La mortalidad y la tasa de infección pancreática fue del 5 y 12% en el grupo de tratamiento y de 7 y 9% en el grupo placebo, respectivamente. Ambas diferencias no fueron significativas.

Con posterioridad, se publicaron los resultados de un estudio realizado en 32 centros de Europa y USA²¹. Se incluyeron 100 pacientes con PA necrótica grave. La mitad de los individuos recibieron meropenem dentro de los primeros 5 días de evolución, y el resto, placebo. La mortalidad e infección pancreática o peripancreática fue de 20 y 18% en el grupo de meropenem y de 18 y 12% en el grupo de placebo, respectivamente. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos referidas a la tasa de intervención quirúrgica, que fue necesaria en el 26% de los pacientes que recibieron meropenem y el 20% en el grupo placebo.

Las tablas 2 y 3 resumen los resultados fundamentales de los estudios controlados.

Metaanálisis recientes

La publicación de los dos últimos ensayos clínicos condicionó la realización de nuevos metaanálisis, que incluían ambos estudios²²⁻²⁴. Las conclusiones son comunes a todos ellos e indican que la antibioterapia profiláctica no es útil para reducir la mortalidad o la tasa de infección pancreática. Todavía más interesantes son los siguientes datos: a) la relación inversa entre calidad metodológica e impacto de la antibioterapia profiláctica sobre la mortalidad en PA observada en el metaanálisis de de Vries et al²³, y b) sólo los trabajos realizados en un único centro y simple ciego arrojan resultados significativos de reducción de mortalidad, frente a los multicéntricos y doble ciego cuyos resultados son negativos, de acuerdo con los resultados de Bai et al²⁴.

Como resultado de estos análisis más recientes, las guías de tratamiento de PA publicados en los últimos tiempos no recomiendan utilizar sistemáticamente antibióticos a título profiláctico en la PA grave o necrótica. No obstante, ante la sospecha de infección de la necrosis pancreática, es fundamental comprobar esta eventualidad mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) dirigida por métodos de imagen, y comenzar precozmente la

Tabla 2. Estudios sobre profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda por vía sistémica

Referencia	Antibiótico	Nº de pacientes	Mortalidad, %	Infección pancreática, %
Pederzoli et al ⁴	Imipenem	41	7,3	12,2
	Nada	33	12,1	30,3*
Sainio et al ⁵	Cefuroxima	30	3,3	67
	Nada	30	23,3*	83**
Dalcenserie et al ⁶	Ceftazidima + amikacina + metronidazol	11	9	0
	Nada	12	25	58*, **
Schwarz et al ⁷	Ofloxacino + metronidazol	13	0	62
	Nada	13	15	54
Nordback et al ¹¹	Imipenem	25	8	8
	Nada	33	15	42*, **
Spicak et al ¹²	Meropenem (profilaxis)	20	20	25
	Meropenem (terapéutico)	21	23,8	33,33**
Røkke et al ¹³	Imipenem	36	8,3	13,8
	Nada	37	10,8	43,2*, **
Isenmann et al ²⁰	Ciprofloxacino + metronidazol	58	5	12
	Nada	56	7	9
Dellinger et al ²¹	Meropenem	50	20	18
	Nada	50	18	12

*Diferencia estadísticamente significativa. **Infección sistémica.

Tabla 3. Estudios de descontaminación intestinal selectiva en la pancreatitis aguda

Referencia	Antibiótico	Nº de pacientes	Mortalidad, %	Infección pancreática, %
McClelland et al ¹⁴	Tobramicina + polimixina + amfotericina + cefotaxima iv	9	66,6	11
	Nada	6	66,6	83,3*, **
Luiten et al ¹⁵	Norfloxacino + colistina + amfotericina + cefotaxima iv	50	22	18
	Nada	52	35*	38*

*Diferencia estadísticamente significativa. **Infección sistémica. iv: intravenosa.

administración de antibióticos. El consenso español de PA²⁵ aconseja utilizar un carbapenem si la extensión inicial muestra bacterias gramnegativas o es negativa, y vancomicina si identifica gérmenes grampositivos. Posteriormente, debe adecuarse el tratamiento a los resultados del cultivo y el antibiograma.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. Isenmann R, Beger HG. Bacterial infection of pancreatic necrosis: role of bacterial translocation, impact of antibiotic treatment. *Pancreatology*. 2001;1:79-89.
2. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis. A meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:496-503.
3. ● Büchler 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.
4. 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.
5. 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.
6. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13:198-201.
7. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotika bei nekrotisierender Pancreatitis Ergebnisse einer kontrollierten studie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122:356-61.
8. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing: a meta-analysis. *Pancreas*. 2001;22:28-31.
9. Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002941.
10. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms. *Ann Surg*. 2006;243:154-68.
11. 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.
12. Spicak J, Hejtmankova S, Cech P, Hoskovec D, Kostka R, Leffler J, et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: randomized multicenter prospective trial with meropenem. *Pancreatology*. 2003;3:220.
13. Røkke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LØ, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:771-6.
14. McClelland P, Muray A, Yaqoob M, Van Saene HKF, Bone MJ, Mostaza SM. Prevention of bacterial infection and sepsis in acute severe pancreatitis. *Ann R Coll Surg*. 1992;74:320-34.
15. Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1995;222:57-65.
16. Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S. Benefit of continuous regional arterial infusion of proteases inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatology*. 2001;1:668-73.
17. Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas*. 2004;28:369-73.
18. Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Derveniz C, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1998;115:1513-7.
19. 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:e79-e83.
20. ● 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;126:997-1004.
21. 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.
22. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:674-84.
23. ●● De Vries AC, Besselink MGH, 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;7:531-8.
24. ●● 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. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:104-10.
25. 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.