

¿Son útiles los antibióticos profilácticos en el manejo de la pancreatitis aguda grave?

Pros

Aproximadamente 20% de los casos de pancreatitis aguda (PA) presentan complicaciones graves, ya sea locales (necrosis pancreática, abscesos y pseudoquistes) y/o sistémicas (fallas orgánicas únicas o múltiples). La mortalidad en pancreatitis aguda grave (PAG) depende de factores relacionados al paciente (edad, género, raza, genética), evolución del cuadro (gravedad al ingreso, extensión y naturaleza de la necrosis pancreática; estéril vs infectada) y aquellos atribuibles al tratamiento (forma de apoyo nutricional, instrumentación endoscópica, necesidad de cirugía).

Aunque el desarrollo de necrosis pancreática no es sinónimo de gravedad, se ha observado que conforme incrementa el porcentaje de necrosis, la prevalencia y riesgo de infección incrementan.¹ Los casos con necrosis pancreática extensa o mayor al 50% suelen tener una respuesta inflamatoria intensa, periodos prolongados de ayuno y por lo tanto, un mayor riesgo de translocación bacteriana y desarrollo de infecciones, además que la mortalidad reportada llega a ser de hasta 25%.

Con el objetivo de disminuir la mortalidad y desarrollo de necrosis infectada, se ha propuesto el uso profiláctico de antibióticos en casos de PAG. Diversos estudios experimentales de PA han reportado sobre el beneficio de la administración profiláctica de antibióticos. En uno de ellos,² se indujo PA necrotizante en ratas y se comparó la utilidad de administrar antibióticos profilácticos o a demanda. El grupo control que no recibió antibióticos tuvo una mortalidad del 43% e infección bacteriana y bacteremia en 88% de los casos sobrevivientes. En el grupo de antibióticos a demanda la bacteremia se redujo a 50% y la mortalidad a 27%, mientras que en el grupo que recibió antibióticos profilácticos la bacteremia se redujo a 25.0% ($p = 0.04$), la infección pancreática y mortalidad fueron de 0% ($p < 0.001$ y $p = 0.05$, respectivamente) comparado con controles. Los autores

concluyen que el uso de antibióticos profilácticos o a demanda reduce las complicaciones sépticas de la PA, con una disminución mayor en las tasas de bacteremia, infección pancreática y mortalidad en el grupo que los recibió en forma profiláctica.

Los hallazgos reportados en los modelos animales de PA experimental motivaron la realización de estudios clínicos.³ En la actualidad, sólo existen 2 ensayos clínicos controlados^{4,5} y varios meta-análisis⁶ que evalúan la utilidad de la administración profiláctica de antibióticos con el objeto de prevenir y modificar la morbilidad, mortalidad o tasas de infección de necrosis pancreática. En ninguno se observó beneficio alguno de la administración profiláctica de antibióticos en las tasas de mortalidad y desarrollo de necrosis infectada, incluso en unos se documentó sobreinfección por hongos.⁷

Sin embargo, la calidad de estos estudios tiene una relación inversa con el impacto de los antibióticos profilácticos en la mortalidad de la PAG⁸; por lo que la utilidad de la terapia antimicrobiana con estos fines es aún debatible, siendo imperativo realizar mejores ensayos clínicos para aclarar esta controversia.

Al parecer, el objetivo final o desenlace evaluado en estos estudios modifica los resultados. Durante un episodio de PA la causa de muerte varía en relación al tiempo de evolución, es decir, durante la primera y segunda semana, la causa principal de mortalidad es falla orgánica única o múltiple secundaria a una respuesta inflamatoria sistémica intensa, mientras que hacia la tercera semana de evolución la principal causa de muerte son infecciones tanto pancreáticas como extrapancreáticas. Los estudios hasta ahora publicados evalúan el efecto de los antibióticos profilácticos sobre la mortalidad y desarrollo de necrosis infectada.

Considerando esta evolución, un estudio holandés⁹ evaluó la utilidad de la administración profiláctica de antibióticos en PA sobre el desarrollo de complicaciones infecciosas pancreáticas y

extrapancreáticas. En este estudio se encontró que de 296 sujetos con PA en 173 (58%) de estos se presentó algún proceso infeccioso con una mediana de 8 días (3 a 20) posterior al ingreso. Hacia el día 7 ocurrieron principalmente bacteremia y neumonías, mientras que la necrosis infectada se documentó hacia el día 26. De 61 pacientes que murieron, 80% tuvieron una infección. En 154 sujetos con necrosis pancreática, la presencia de bacteremia se asoció con un riesgo elevado de necrosis infectada 65% vs 38% sin bacteremia ($p = 0.002$) además de que la presencia de bacteremia y necrosis infectada se asociaron con una mayor mortalidad 40% vs 16% comparados con aquellos sin bacteremia ($p = 0.014$). Estos resultados sugieren que infecciones (principalmente bacteremia) que ocurren en forma temprana durante un episodio de PA, tienen un impacto significativo sobre la mortalidad e infección de la necrosis pancreática por lo que el uso profiláctico de antibióticos puede ser útil.

Otro estudio¹⁰ indica que el uso de imipenem en etapas tempranas reduce la tasa de complicaciones sépticas en PAG. Esto indica que aunque el uso profiláctico de antibióticos no ha demostrado ser útil en reducir la incidencia de necrosis infectada, pudiera ser necesario en la disminución de complicaciones infecciosas extrapancreáticas, por lo que su uso profiláctico pudiera beneficiar a los casos graves.

Para concluir, el uso profiláctico de antibióticos parece beneficioso, aunque debe limitarse a pacientes con necrosis, preferentemente cuando ésta es extensa (> 50%). Los antibióticos de mayor utilidad son aquellos con adecuada capacidad de penetrar el tejido pancreático (imipenem, meropenem o cefepime). Se debe considerar que aproximadamente 30% de los casos de PA desarrollará necrosis infectada a pesar del uso profiláctico de antibióticos, por lo que se debe mantener una vigilancia estrecha en cuanto a recurrencia o persistencia de inflamación más allá de la primera semana del cuadro, pues esto es indicación de aspiración y cultivo de tejido pancreático, así como búsqueda de infección en otros sitios.

Dr. Mario Peláez-Luna

Profesor Asociado de Medicina – Facultad de Medicina. Laboratorio Hígado, Páncreas y Motilidad- Unidad de Medicina Experimental. Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF, México.

Contras

El uso de antibióticos en los enfermos con pancreatitis aguda grave (PAG) se limita a dos escenarios clínicos bien definidos. El primero, incontrovertible, se refiere a su uso en sujetos con infección comprobada; el otro, sujeto aún a discusión, es sobre el uso profiláctico en los enfermos sin infección pero con riesgo a desarrollarla. Este segundo escenario lo forman sujetos con necrosis pancreática y cuadros graves de pancreatitis en quienes la insuficiencia orgánica secundaria a sepsis es la principal causa de muerte. Desde el punto de vista clínico es conveniente reconocer dos complicaciones de comportamiento y evolución distinta: 1) *necrosis pancreática infectada* y 2) *absceso pancreático*. La primera, suele presentarse alrededor de la segunda semana de evolución, la mayor parte de las veces es debida a la infección por un solo germen y se reconoce como la principal causa de muerte en los enfermos con PAG. La segunda se observa después de la cuarta semana de evolución, suele ser polimicrobiana y se le atribuye una mortalidad discreta, que gira alrededor del 5%.¹¹

En cualquiera de los dos casos la necrosis precede a la infección, por ello, se ha pensado que su diagnóstico precoz, a través de una tomografía axial computarizada (TAC-D), podría identificar a los enfermos con mayor riesgo. Sin embargo e independientemente de si el medio de contraste intravenoso es tóxico para el páncreas del humano, el tratamiento inicial suele ser el mismo sin importar la extensión de la necrosis pancreática.¹² La experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es similar a la informada por otros autores. La gravedad, y sobre todo la mortalidad, están relacionadas a la presencia de insuficiencia o falla orgánica (IO), la mayoría de los enfermos con cuadros de PAG presentaron necrosis pancreática, la cual también pudo observarse en sujetos con pancreatitis aguda leve. El riesgo de infección y de IO fue mayor en las personas que desarrollaron una necrosis pancreática extensa.¹

Dos aspectos han sido fundamentales en los intentos por prevenir la infección pancreática: 1) El reconocimiento de los gérmenes que contaminan el tejido desvitalizado y 2) Los antimicrobianos que en tejido necrosado alcanzan concentraciones inhibitorias mínimas. La utilidad clínica de antibióticos potencialmente útiles ha sido informada en varios estudios prospectivos, controlados y

aleatorizados, de los cuales sólo uno ha sido doble ciego.^{4,13-18} Ninguno ha demostrado una significativa reducción de infección pancreática. Tampoco existe una clara evidencia de que reduzcan la mortalidad. El único estudio que muestra una disminución en la letalidad incluyó 2 sujetos que fallecieron al 2° y 5° día de iniciado el cuadro. Es posible que en estos casos la sepsis pancreática no haya jugado un papel preponderante y si se excluyen ambos del análisis, la diferencia deja de ser significativa.¹⁷

Uno de los problemas más importantes de los estudios individuales es la pobre potencia estadística condicionada por el tamaño de la muestra. Para obtener una reducción de mortalidad de 20% a 10% con una potencia del 80% requeriríamos una muestra de ¡219 casos y 219 controles! y ningún estudio ha logrado reunir esa cantidad de sujetos. Es más, el único que hizo un cálculo de muestra debió suspenderse en un análisis intermedio cuando los autores se percataron de que no había ninguna diferencia entre los grupos.⁴ Tampoco los meta-análisis han podido resolver el dilema. Los antibióticos empleados han variado entre los estudios y los criterios de inclusión no han sido uniformes. Más aún, en la mayoría de los estudios se ha permitido el uso de antibióticos de acuerdo a la presencia de infecciones concomitantes, permitiendo así evaluar un real efecto profiláctico.^{19,20} Otros aspectos dignos a considerar son los efectos deletéreos de los antibióticos, como el desarrollo de gérmenes multirresistentes o la infección concomitante con hongos (*Candida spp*), que resultan más graves y condicionantes de mayor letalidad.⁷

En conclusión, actualmente no existe suficiente evidencia para apoyar el uso rutinario de antibióticos profilácticos en los enfermos con pancreatitis aguda. Es posible que el grupo de sujetos con insuficiencia orgánica múltiple de inicio precoz y curso persistente pueda beneficiarse. En todo caso, el antibiótico tendría que elegirse de acuerdo a los gérmenes que con mayor frecuencia se cultivan en el sitio específico y a la penetración y concentración mínima inhibitoria de cada antimicrobiano.

Dr. Luis Uscanga Domínguez

Clínica de Páncreas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán México, DF, México.

El balance: conclusiones hacia un tratamiento profiláctico eficaz

El uso de antibióticos en pancreatitis aguda (PA) es motivo de controversia cuando se considera su indicación para prevenir la infección de la necrosis pancreática y así reducir la mortalidad de los pacientes con PA grave (PAG). Basta leer los textos previos (no se repetirán citas bibliográficas) para ver el vacío de evidencia que permita establecer una conducta definida en cuanto a la administración profiláctica de antibióticos en la PAG. Aumentar la cantidad de pacientes a estudiar en los mismos escenarios en que se han desarrollado los artículos revisados anteriormente, no parece ser el camino de acuerdo con lo comentado por los autores, sin embargo, puede mejorarse la calidad de la población de estudio al identificar sujetos con mayor riesgo de infección y no sólo los que presentan en general un pronóstico de gravedad, para los cuales ya se han diseñado medidas oportunas que han impactado favorablemente en la evolución de la PAG.

Susceptibilidad o pronóstico de infección

Será de gran utilidad conocer factores capaces de predecir sepsis o identificar pacientes susceptibles a desarrollarla, en particular infección intraabdominal. Se ha mencionado el riesgo de mayor extensión de la necrosis y, en trabajos recientes, se han buscado alteraciones de la respuesta inflamatoria como desequilibrio en mediadores pro y antiinflamatorios circulantes, como por ejemplo entre IL-6 e IL-10 o predominio de la antiinflamación compensatoria definida por deficiente función de monocitos con baja expresión de HLA-DR.²¹ Por otra parte, se ha estudiado la concentración sérica de la HMGB1 (por sus siglas en inglés *high-mobility group box protein 1*) para predecir o diagnosticar con oportunidad PAG y sepsis, ya que esta proteína tiene actividad de citocina y se secreta por monocitos o se libera por células necróticas y podría integrar la respuesta inflamatoria al daño celular infeccioso o estéril.^{22,23} Hasta ahora no hay evidencias útiles en clínica para estas determinaciones.

Definición del desenlace con el uso de antibióticos profilácticos

Un impacto en la mortalidad es un objetivo difícil de conseguir en escenarios clínicos especializados, ya que incluso con infección bacteriana o fúngica puede mantenerse en cifras similares (cerca del 20%) comparada con casos no infectados de acuerdo a un estudio reciente que incluyó a 207 pacientes con PAG, la mitad con infección y una cuarta parte de éstos con hongos.²⁴ Estos resultados pueden reflejar la calidad de la atención que no necesariamente existe en todos los casos. Sin embargo, otras variables de desenlace como días de hospitalización o estancia en cuidados intensivos, así como falla orgánica fueron diferentes en enfermos con infecciones fúngicas, lo que puede ser resultado del desarrollo de esta complicación que no se relacionó con el antecedente de administración profiláctica de antibióticos.

Antibióticos profilácticos o a demanda oportuna

No existe evidencia firme para dar los antibióticos como prevención de complicaciones (incluso infección) y muerte, pero tampoco permiten prohibirlos por desarrollo de efectos indeseables. Existe fundamento para descartar una recomendación rutinaria y podría establecerse cuando se identifiquen casos con predicción de riesgo, entonces correspondería a profilaxis. Mientras tanto, se ha dejado a enfermos con falla orgánica persistente con necrosis extensa, a pesar de no identificarse gérmenes con búsqueda intencionada de infección intraabdominal, en estos casos como en los de bacteremia puede corresponder a una terapia oportuna que es probablemente lo que más ha impactado en la evolución de la PAG.

Dr. Guillermo Robles-Díaz

Profesor de Medicina. División de Investigación. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF, México.

Referencias

1. Remes-Troche JM, Uscanga L, Pelaez-Luna M, Duarte-Rojo A, Gonzalez-Balboa P, Teliz MA, Chan-Núñez C, Campuzano M, Robles-Díaz G. When should we be concerned for pancreatic necrosis. Analysis from a single institution in Mexico City. *World J Surg* 2006;30:2227-33
2. Fritz S, Hartwig W, Lehmann R, et al. Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotizing pancreatitis. *Crit Care* 2008;12: R141.
3. Ateskan U, Baysan A, Mas MR, et al. Is late antibiotic prophylaxis effective in the prevention of secondary pancreatic infection? *Pancreatology* 2003;3:383-8.
4. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126:997-1004.
5. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245:674-83.
6. 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 Gastro* 2008;103:104-110.
7. Hoerauf A, Hammer S, Muller B, Rupprecht H. Intra abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with an increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26:2010-2015.
8. de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology* 2007;7:531-8.
9. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267-73.
10. Røkke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LØ, Skreden K, Viste A. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:667-72.
11. Bittner R, Block S, Büchler M, Berger H. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32:1082-1087.
12. Carmona-Sanchez R, Uscanga L, Bezaury-Rivas P, Robles-Díaz G, Suazo-Barahona J, Vargas-Vorackova F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135:1280-1284.
13. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multi center clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:480-483.
14. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663-667.
15. Delcenserie R, Yzet T, Ducrot JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:198-201.
16. Schwartz M, Insensmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotics in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Deut Med Wochen* 1997; 122:356-361.
17. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduced need for surgery in acute necrotizing pancreatitis. A single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113-120.
18. Spicak J, Hejtmanekova S, Cech P, et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Randomized multicenter prospective trial with meropenem. *Pancreatology* 2003; 3:220.
19. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galadiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009; Feb. 12. (PMDI19217608).
20. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:674-84.
21. Ferat-Osorio E, Wong-Baeza I, Esquivel-Callejas N, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 expression on monocytes is associated with inflammation but not with infection in acute pancreatitis. *Crit Care* 2009; 13: R69. Epub 2009 May 14.
22. Andersson U, Tracey KJ, HMGB1 in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:577-84.
23. Kocsis AK, Szabolcs A, Hofner P, et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology* 2009; 9: 383-91.
24. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Baron TH, Clain JE, Pearson RK, Peterson BT, Farnell MB, Sarr MG. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. Bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2065-70.