

Profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda. Una controversia no resuelta

Silvia C. Gutiérrez

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:56-60

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad de presentación y evolución variable. Aplicar sobre ella el concepto del "todo o nada" equivale a ignorar su comportamiento clínico, el cuál constituye uno de sus más fascinantes aspectos.¹

Afortunadamente para los pacientes, las formas clínicas no severas de la enfermedad corresponden al 80% de los casos, son autolimitadas y la mortalidad es prácticamente nula.^{2,3} El porcentaje restante, pertenece a las formas severas que por definición están asociadas al fallo orgánico (FO) y/o a complicaciones locales.^{4,5} Aquellas evolucionan característicamente en 2 fases. La primera esta marcada por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) originado por la liberación de mediadores proinflamatorios. En esta etapa el paciente puede progresar al fallo orgánico múltiple (FOM), responsable del 50% de las muertes tempranas.^{6,7,8}

En un trabajo recientemente publicado se observó que la persistencia del FO en la primera semana de la PA se asoció a riesgo de muerte o complicaciones locales.⁹

En la mayoría de las formas severas, el 10 al 20% de los pacientes desarrollan necrosis,² definida ésta por la Reunión de Consenso de PA del Club del Páncreas de la República Argentina como un *área no viable de parénquima pancreático, parcial o difusa, típicamente asociada con necrosis peripancreática.*⁵

En la segunda fase de las formas severas de PA, la complicación que conlleva la mayor morbi-mortalidad es la necrosis pancreática infectada (NPI) definida como *la presencia de necrosis pancreática y peripancreática con bacteriología positiva, de límites imprecisos y escaso componente líquido, en un contexto*

*clínico caracterizado por una marcada respuesta inflamatoria seguida de sepsis.*⁵

La NPI se presenta con mayor frecuencia a partir de la segunda semana posterior al inicio de los síntomas. En algunas series, en esta fase, las complicaciones sépticas son la causa principal de la mortalidad en PA asociadas también a FOM.¹⁰

Las muertes tardías en PA están asociadas predominantemente a la NPI. En algunos centros esta complicación local es la causa del 80% de las muertes en PA.¹¹

En 1986 Beger y col observaron que la incidencia de infección de la necrosis fue del 23.8% en la primera semana, 36.4% en los días 8-14 y 71.4% en los días 15-21, descendiendo en la tercera y cuarta semana. En relación a la extensión de la necrosis, con necrosis del 50% la mortalidad fue de 38.9% en NPI contra 12.9% en necrosis estéril (NE) y, cuando la necrosis fue mayor al 50% la mortalidad fue del 66.7% y 14.3%, respectivamente. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con infección de la necrosis: (37.8%) que en aquellos con bacteriología negativa (8.7%). En relación a la flora bacteriana, el 39.4% de los gérmenes fueron de origen entérico.

Estos autores concluyeron, que la contaminación bacteriana de la necrosis pancreática (NP) ocurre tempranamente, con un significativo aumento en la morbilidad y mortalidad.¹²

La tasa de NPI varía según las series quirúrgicas. En las más recientes, la tasa de infección fue del 38% en necrosis del 30 al 50%, ascendiendo al 47% en necrosis mayores del 50%, con significación estadística.¹³ Para Büchler y col, la incidencia fue similar (34%), con una mortalidad del 24%. Hay cifras que alcanzan el 63% con una mortalidad del 33% (vs 6% en NE).¹⁵

La NPI es considerada como la complicación más temida en el curso de una PA por las siguientes razones: 1) la infección puede agravar la respuesta inflamatoria sistémica y promover el síndrome de dis-

* Jefe de Sección Hígado, Vías Biliares y Páncreas
Servicio de Gastroenterología.
Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
Presidente Illia S/N° Entrada Principal
El Palomar CP 1684 Partido de Morón
Buenos Aires, Argentina

función orgánica múltiple (MODS); 2) la infección o sepsis documentada es un criterio de indicación de cirugía en PA necrotizante; y 3) la NPI puede ser el "segundo golpe" en disparar el MODS tardío secundario a sepsis, posterior a haber superado el paciente la primera etapa de injuria pancreática, con liberación y activación de citoquinas.

"El factor enteral" ha sido relacionado con la infección pancreática porque los gérmenes aislados de la NP, ganglios linfáticos mesentéricos, sangre y otros tejidos, semejan la flora intestinal.¹⁶ Esto ha sido explicado a través de la translocación bacteriana; es decir bacterias entéricas que migran desde la luz intestinal a través de la pared intestinal y alcanzan los ganglios mesentéricos, sangre y necrosis pancreática como así también otros tejidos.¹⁷

Existe evidencia que la disfunción de la barrera intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y el estado inmunológico comprometido en pacientes con formas severas de PA son considerados los principales factores para promover la translocación bacteriana.¹⁶

Büchler y col estudiaron los niveles de 10 antibióticos (ATB) en el parénquima pancreático de 89 pacientes operados, y se clasificaron 3 grupos según el factor de eficacia: grupo A: ATB con bajas concentraciones en tejido (netilmicina y tobramicina) y con niveles inferiores a la concentración inhibitoria mínima; grupo B: ATB con concentraciones suficientes en tejido que inhiben a algunas bacterias pero no a todas (mezlocilina, piperacilina y cefotaxime); y grupo C: ATB con altas concentraciones tisulares y elevada actividad bactericida contra los gérmenes encontrados en infección pancreática (imipenem, ciprofloxacina y ofloxacina).¹⁸

En el número de abril del *Gastroenterology del 2004*, Insenmann y col¹⁹ publican el primer trabajo doble ciego en relación a profilaxis antibiótica en pacientes predichos como PAS. En este estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico participaron 19 hospitales de Alemania en el período enero 1999 a junio 2002. El objetivo principal fue demostrar que la profilaxis antibiótica endovenosa (EV) con ciprofloxacina/metronidazol (CIP/MET) es eficaz en la reducción de la incidencia de NPI con presencia de bacterias en muestras de necrosis obtenida por punción aspiración guiada o por cirugía. Los objetivos secundarios a evaluar fueron: mortalidad, infección extrapancreática, necesidad de cirugía, estadía en una unidad de cuidados intensivos, estadía hospitalaria y complicaciones sistémicas de la PA. Se calculó una población de 200 pacientes para alcanzar un poder del 90% en la reducción de la infec-

ción pancreática del 40% en el grupo placebo (PLA) al 20% en el grupo (CIP/MET). Finalmente, ingresaron en el análisis con intención de tratar 114 pacientes. Los criterios de selección fueron: cuadro compatible con PA en combinación con Proteína C Reactiva (PCR) > 150mg/L y/o necrosis por tomografía computada dinámica (TCD). Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos: grupo CIP/MET (ciprofloxacina 400 mg + metronidazol 500 mg, 2 veces/día vía EV respectivamente) y grupo PLA (placebo). El protocolo fue programado para ser aplicado hasta el día 21, con monitoreo diario y finalización del estudio al día 14 ó 21, sin ATB adicionales, cuando los siguientes criterios estuvieran presentes: temperatura rectal <37°C más de 72 hs, y al menos la presencia de dos de dos criterios, tales como recuento periférico de glóbulos blancos normal, disminución de PCR inferior al 50% del valor máximo último, disminución de la lipasa sérica inferior al 50% del valor máximo último, TCD sin progresión de áreas de necrosis y tolerancia a la alimentación oral.

El protocolo se discontinuaba y se pasaba al tratamiento ATB abierto (*open antibiotic treatment*) con los siguientes criterios establecidos: sepsis/SIRS y nuevos fallos orgánicos (2 o más fallos orgánicos), infección extrapancreática, infección intraabdominal o infección pancreática documentada por punción aspiración guiada o muestras quirúrgicas, aumento de PCR sérica y sospecha clínica de infección pancreática/extrapaneática. Los ATB elegidos en esta situación se indicaban a discreción del investigador.

El objetivo principal fue evaluado estadísticamente con el análisis interim-adaptativo (según Bauer y Köhne). Después de 105 pacientes ingresados, el análisis de la incidencia de NPI entre el grupo CIP/MET y PLA no halló diferencias. Consecuentemente, el ingreso de pacientes fue suspendido debido a que la tendencia en la incidencia estaba en contraposición con el objetivo principal. En los resultados, 58 pacientes pertenecieron al grupo CIP/MET y 56 al grupo PLA. Requiritieron tratamiento ATB abierto el 28% del grupo CIP/MET y el 46% del grupo PLA. En el subgrupo de los 76 pacientes con NP, la NPI estuvo presente en el 17% del grupo CIP/MET y en el 14% del grupo PLA. La mortalidad global fue del 5% en el grupo CIP/MET y del 7% en el grupo PLA. Los objetivos secundarios no fueron evaluados por el insuficiente número de pacientes para detectar efectos potencialmente beneficiosos.

En resumen los autores concluyen que el estudio

no detectó beneficio de la profilaxis ATB en relación al riesgo de desarrollar NPI.

La profilaxis antibiótica en PA es un tema de debate desde hace aproximadamente tres décadas. En la década del '70 los trabajos en relación a PA no demostraron beneficio.²⁰⁻²² El fracaso se debió al ATB sin penetrancia en el tejido pancreático y a los inadecuados criterios de selección (que incluyeron formas leves de la enfermedad).

En la década del '90 y principios del 2000, con la publicación de trabajos en relación a profilaxis antibiótica y PA,²³⁻³⁰ se realizaron 2 metanálisis,^{31,32} los cuales (como una reciente revisión,³³ sociedades, organizaciones y consensos) recomiendan profilaxis antibiótica en formas severas de PA.^{34-40,2}

Como se resaltó previamente éste es el primer estudio doble ciego, controlado, aleatorizado y multicéntrico cuyo diseño marca una diferencia con las experiencias anteriores publicadas. Allí: no se demostró el beneficio de los ATB administrados profilácticamente en PA.

En relación al objetivo principal (demostrar si la profilaxis endovenosa de ciprofloxacina/metronidazol es eficaz en reducir la incidencia de infección de la necrosis), las consideraciones que surgen del análisis de los criterios de inclusión son los siguientes:

- 1) No todos los pacientes incluidos tuvieron TCD con demostración de necrosis. El 39% (44/114) de los pacientes predictos como severos según la definición de Atlanta,⁴ fueron incluidos sólo por PCR mayor de 150mg/L sin TCD.
- 2) Al momento de la inclusión en el estudio, de los 114 pacientes, 70 (61.40%) presentaban necrosis documentada por TCD. Luego se incluyeron 6 pacientes pertenecientes al grupo de los 44 sin TCD, sin especificarse el tiempo de esta inclusión tardía. Al respecto nos preguntamos si estos pacientes deberían haberse incluido en el análisis.
- 3) En relación a la extensión de la necrosis, no hubo datos disponibles para el análisis en 18 (24%) de los 76 pacientes. De los datos disponibles en 58 pacientes, la extensión fue menor del 30% en 34 (59%), y mayor al 30% en 24 (41%). De estos 58 pacientes, 10 presentaron NPI, 3 pertenecieron al grupo con necrosis menor del 30% y 7 al grupo con NP mayor del 30%.¹⁹ No se informa sobre las formas intermedias (extensión del 30 al 50%).

Se ha observado en diferentes trabajos que la extensión de la necrosis se correlaciona con la presencia de infección: a mayor porcentaje de necrosis ma-

yor posibilidad de infección.¹²⁻¹⁴

El riesgo de infección y la extensión de la necrosis intra y extrapancreática ha sido recientemente revisado.⁴¹ Si bien la severidad de la PAN aumenta en necrosis extensa e infección de la necrosis, la mortalidad parece estar más relacionada al fallo orgánico de ingreso y al desarrollo de fallo orgánico múltiple durante la hospitalización.⁴²

En relación con el trabajo mencionado anteriormente, merece un comentario que 26 (46%) de los 56 pacientes del grupo PLA y 16 (28%) de los 58 del grupo CIP/MET recibieron tratamiento ATB abierto. Este *cross over* podría considerarse un sesgo en el estudio?

En la discusión los autores explican las razones de la elección del esquema CIP/MET para la profilaxis: la favorable farmacocinética en tejido pancreático humano y comprobada efectividad en infecciones abdominales severas. No eligieron imipenem porque éste ya había sido usado en otros estudios clínicos.

Si bien este esquema antibiótico es reconocido y aceptado para la profilaxis de NPI, en 1998 Bassi y col²⁸ concluyen que, a pesar de su poder teórico, la pefloxacina fue inferior en la prevención de la infección de la necrosis asociada a PAS en comparación con el imipenem, con una diferencia estadísticamente significativa.

Más recientemente, en el número de *Pancreas* correspondiente al mes de noviembre de 2003, el grupo italiano de Nápoles³⁰ comparó dos carbapenemes meropenem vs imipenem en la profilaxis de la NPI en pacientes con PAS. El primero fue tan efectivo como el segundo en prevenir complicaciones sépticas, con un costo total menor de \$200 es los 14 días de profilaxis en comparación con el imipenem.

En lo concerniente a los costos de los ATB, según la edición N° 44 del *British National Formulary*, el ATB más costoso es el imipenem-cilastatin con 72 libras/día en la dosis de 3 g/día, seguido por ofloxacina con 48.48 libras/día más metronidazol 7.66 libras e imipenem 1.5g/día 36 libras.³³

Según lo ya expresado en varias oportunidades en el presente comentario sobre el trabajo de Isenmann y col,¹⁹ ésta es sólo la primera experiencia doble ciego en profilaxis antibiótica en PA, sus resultados deben ser analizados con cautela y comparados en el futuro con otras investigaciones.

Por último el análisis y las observaciones hechas por otros autores en relación a este estudio merecen también ser consideradas para adoptar una posición

crítica frente a la controversia de profilaxis antibiótica en PA.⁴³⁻⁴⁵

Referencias

- McKay CJ, Imrie CW. Staging of acute pancreatitis. Is it important? *Surg Clin North Amer* 1999;79:733-743.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie CW, Bassi C, McKay CJ, Lan- kisch PG, Carter R, Di Magno E, Banks PA, Whitcomb DC, Dervenis C, Ulrich CD, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos JP, Büchler MW. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-574.
- Parodi H, Gutiérrez SC, Maskin B, Tarsitano F, García R, Esteban M, Gándara S, Colombato LO. Análisis de pacien- tes con pancreatitis aguda, década (1984-1994). Comparación con serie anterior. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26:69-78.
- Bradley EL. A clinically based classification system for acu- te pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga., September 11-13, 1992. *Arch of Surg* 1993;128:586-590.
- Reunión de Consenso. Pancreatitis Aguda. Club del Pán- creas de la República Argentina. *Acta Gastroenterol Lati- noam* 2000;30:249-252.
- McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Sco- tland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999;86:1302-1305.
- Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pan- creatitis? *Int J Pancreatol* 2000;28:91-95.
- Buter A, Imrie CW, Carter CR et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pan- creatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.
- Johnson CD, M Abu-Hilal, British Acute Pancreatitis Study Group. Persistent organ failure during the first week as a maker of fatal outcome in acute pancreatitis *Gut* 2004;53:1340-1344.
- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975-979.
- Isenmann R, Beger HG. Natural history of acute pancrea- titis and the role of infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:291-301.
- Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial con- tamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-438.
- Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1020 -1024.
- Büchler M, Gloor B, Müller C A, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: Treatment Strategy Ac- cording to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232:619-626.
- Le Mee J, Sauvanet A, O'Toole D, et al. Incidence and re- versibility of organ failure in the course of sterile or infec- ted necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2001;136:1386-1390.
- Foitzik T. The enteral factor in pancreatic infection. *Pan- creatology* 2001;1:217-223.
- Edmiston CE, Condon RE Bacterial translocation. *Surg Gy- necol Obstet* 1991;173:73-83.
- Büchler MW, Malfertheiner P, Friess H, et al. Human pan- creatic concentrations of bactericidal antibiotics. *Gastroen- terology* 1992;103:1902-1908.
- Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG, The Ger- man antibiotics in severe acute pancreatitis. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind Trial. *Gas- troenterology* 2004;126: 997-1004.
- Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acu- te pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975;83:831-832.
- Finch WT, Sawyers JL, Shenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-671.
- Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Re- search* 1975;18:197-200.
- Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedel A. A randomi- zed multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-483
- Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, Haapiainen R, Schroeder T, Kivi- laakso E. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-667.
- Luiten EJT, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of seve- re acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
- Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198-201.
- Schwartz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotics use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:356-361.
- Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Der- venis C, Salvia R, Minelli EB, Pederzoli P. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pan- creatitis. *Gastroenterology* 1998;115:1513-1517.
- Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotic reduces the need for surgery in acute necro- tizing pancreatitis-a single-center randomized study. *J Gas- trointest Surg* 2001;5:113-120.
- Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complica-

- tions in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003;27:79-83.
31. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2:496-503.
 32. Sharma KV, Howden CW. Prophylactic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28-31.
 33. Villatorio E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Review. *Cochrane Library*, 2004.
 34. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:377-386.
 35. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42 (suppl 2):S1-S13.
 36. Martínez JF, Palazon JM, Pérez Mateo M. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. Results from a consensus conference. *Rev Esp Enf Dig* 1997;89:781-785.
 37. Ratschko M, Fenner T, Lankisch PG. The role of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Amer* 1999;28:641-659.
 38. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis: Santorini Consensus Conference. *IAP* 1999;25:195-210.
 39. Montravers P. Faut-il prescrire une antibiothérapie probabiliste? Conférence de Consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:92-106.
 40. Tooli J, Broke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie CW, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Party Report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):15-39.
 41. Werner J, Uhl W, Hartwig W, Hackert T, Müller C, Strobel O, Büchler MW. Modern phase-specific management of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2003;21:38-45.
 42. Pérez A, Whang E, Brooks DC, Moore FD, Hughes M, Sica GT, Zinner MJ, Ashley SW, Banks P. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002;24:229-233.
 43. Brown A. Prophylactic antibiotic use in severe acute pancreatitis: hemlock, help, or hype? *Gastroenterology* 2004;126:1195-1198.
 44. Pezzilli R. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: yes or no? *JOP* 2004;5:161-164.
 45. Bassi C, Falconi M. Discussion on prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo controlled double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1015-1016.