

¿Es la antibióticoterapia profiláctica con Imipenem efectiva en los pacientes con necrosis pancreática?

Luis Barreda,¹ Javier Targarona,¹ William Milian,² José Portugal,²
Joel Sequeiros,¹ Elizabeth Pando,¹ Juan Luis Calisto¹

¹ Servicio 6 B Cirugía de Páncreas, ² Servicio de Cuidados Intensivos. Departamento de Cirugía General del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:24-29

Resumen

Objetivo: evaluar la capacidad del Imipenem como tratamiento profiláctico para disminuir el número de necrosis infectadas, número de cirugías, complicaciones sépticas y mortalidad en los pacientes con pancreatitis aguda grave con necrosis. **Material y métodos:** desde mayo del 2005 a diciembre del 2007 se realizó un estudio prospectivo randomizado para evaluar la efectividad de la antibióticoterapia profiláctica en pacientes con necrosis pancreática. Durante este tiempo ingresaron al protocolo de estudio 58 pacientes. Se dividió a los pacientes en dos grupos: el primero recibió antibiótico terapia con Imipenem y al segundo grupo no se le dio ningún tipo de tratamiento profiláctico. Todos los pacientes recibieron nutrición enteral temprana. **Resultados:** ambos grupos de estudios fueron comparables en cuanto a edad, sexo, PCR y porcentaje de necrosis. Cuando se comparó la morbilidad general entre los dos grupos no se encontraron diferencias entre el grupo que recibió antibiótico profiláctico y el grupo que no recibió antibiótico (58% vs. 56%). Además, cuando se evaluaron las complicaciones sépticas éstas fueron más frecuentes en el grupo que recibió Imipenem (29%) mientras que en el grupo sin antibiótico fue de 15%. El 12.5% de los pacientes que recibieron Imipenem presentaron infección de la necrosis pancreática, mientras que en el grupo que no recibió profilaxis antibiótica ésta se presentó solamente en el 6%, sin embargo ninguna de estas comparaciones tuvo significancia estadística. El número de pacientes que requirió cirugías

fue similar en ambos grupos. Cuando se comparó la estancia hospitalaria ésta también fue mayor en los pacientes que recibieron terapia profiláctica. No se presentó ninguna muerte en toda la serie. **Conclusión:** este estudio no encuentra beneficios en el uso de antibióticoterapia con Imipenem con respecto al riesgo de desarrollar infección de la necrosis pancreática, complicaciones sépticas, ni disminuir el número de cirugías en los pacientes con pancreatitis aguda grave con necrosis.

Palabras claves: Pancreatitis aguda, Necrosis Pancreática, Antibiótico profiláctico, Necrosis infectada.

Is the prophylactic antibiotic therapy with imipenem effective for patients with pancreatic necrosis?

Summary

Objective: to evaluate the capacity of Imipenem as a prophylactic treatment for decreasing the number of infected necrosis and surgeries, as well as for diminishing septic complications and the mortality rate among patients with severe acute necrotizing pancreatitis. **Material and Methods:** from May 2005 to December 2007 a prospective randomized study was conducted in order to evaluate the efficacy of a prophylactic antibiotic therapy in patients with pancreatic necrosis. During this time period 58 patients entered the study protocol. Patients were divided in two groups; the first one underwent antibiotic therapy with Imipenem while the second group received no prophylactic treatment at all. All patients received early enteral nutrition. **Results:** both studied groups had comparable age, gender ratio, and C.R.P. and necrosis percentages. When comparing general morbidity in both groups no difference

Correspondencia: Javier Targarona Modena
Hospital Edgardo Rebagliati, Lima, Perú.
Tel. 97912461
E-mail: jtargaronam@viabcp.com
jtargaronam@gmail.com

*was found between the group receiving a prophylactic antibiotic and the group that did not receive it (58% vs. 56%). Moreover, when the septic complications were evaluated, it was confirmed that these were more frequent among the group of patients receiving Imipenem (29%), in comparison to the group that did not received antibiotics (15%). 12.5% of the patients that received Imipenem developed pancreatic necrosis infection, while said infection only appeared in 6% of the patients in the group that did not receive antibiotic prophylaxis; nevertheless, none of the comparisons reached statistical significance. The number of patients who required surgery was similar in both groups. When comparing the hospital stay, it was observed that this was longer among the patients receiving prophylactic therapy. No patient died during the study. **Conclusion:** The present study finds no benefits in the use of antibiotic therapy with Imipenem regarding the risk of developing pancreatic necrosis infection and septic complications, and neither when trying to reduce the number of surgeries among patients with severe acute pancreatitis with necrosis.*

Key words: *Acute Pancreatitis, Pancreatic necrosis, Prophylactic antibiotic, Infected Necrosis.*

El tratamiento de la Pancreatitis Aguda Grave (PAG) está cambiando muy rápido en los últimos tiempos, por lo que la actualización constante de las últimas tendencias nos obliga a variar frecuentemente los protocolos de manejo de la enfermedad, ya que lo que hoy es una verdad mañana podría ser un error.

Lo mencionado anteriormente se ajusta a la necesidad de utilizar terapia profiláctica con antibiótico, ya que el uso de ésta ha variado mucho en el tiempo. En la década del setenta se publicaron tres estudios prospectivos randomizados sobre el uso de antibiótico profiláctico en la PAG, los cuales concluían que esta terapia era inefectiva en disminuir la necrosis infectada y la muerte. El problema fundamental radicaba que el antibiótico utilizado (ampicilina) no tenía una buena penetración pancreática ni una buena cobertura antimicrobiana.^{1,2,3} Luego en la década del noventa cuatro estudios prospectivos randomizados sobre el uso de antibiótico profiláctico en la PAG demostraron que algunos antibióticos de amplio espectro con buena penetración al páncreas disminuían la incidencia de las complicaciones in-

fecciosas y las tasas de mortalidad.^{4,5,6,7} Desde entonces el uso de antibiótico profiláctico para evitar la infección de la necrosis pancreática se ha venido utilizando durante este tiempo como una medida segura y eficaz.

En abril del 2004 Isenmann y Beger publicaron el primer estudio randomizado doble ciego sobre profilaxis antibiótica en la PAG. Los autores concluyeron que este estudio no detecta beneficios en el uso de antibiótico profiláctico con respecto al riesgo de desarrollar infección de la necrosis.¹⁰

Este trabajo volvió a poner el tema de la profilaxis antibiótica en discusión permitiendo poner en duda esta terapia que no podía ser discutida hasta entonces.^{10,12}

En estos últimos años se han venido dando ciertos cambios en el tratamiento de la PAG, poniendo a la terapia con antibiótico profiláctico como un tema controversial.^{8,9}

Poner en claro este tema resulta de vital importancia ya que la infección de la necrosis pancreática es el factor asociado a mortalidad más importante en el desarrollo de esta enfermedad, por lo que el poder prevenir la infección de la necrosis es una de las medidas prioritarias al tratar estos pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad del Imipenem como tratamiento profiláctico para disminuir el número de necrosis infectadas, número de cirugías, complicaciones sépticas y mortalidad en los pacientes con PAG con necrosis.

Material y métodos

Desde mayo del 2005 a diciembre del 2007 se realizó un estudio prospectivo randomizado para evaluar la eficacia del Imipenem en la prevención de la infección de la necrosis pancreática y peri-pancreática en los pacientes con PAG con necrosis.

El estudio fue realizado completamente en la Unidad de Pancreatitis Aguda Grave del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú.

Durante este período ingresaron al protocolo de estudio 58 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos. 24 recibieron antibiótico-terapia profiláctica con Imipenem a una dosis de 500mg cada 6 horas por 14 días, y a 34 no se le dio ningún tipo de tratamiento con antibiótico profiláctico.

Para la randomización se utilizaron sobres cerrados conteniendo las dos opciones terapéuticas: antibiótico profiláctico o sin antibiótico profiláctico, siendo inicialmente 80 sobres cerrados de los cuales

solo 58 cumplieron rigurosamente el protocolo.

Todos los pacientes recibieron nutrición enteral temprana como medida de soporte, solamente un paciente en cada grupo requirió adicionalmente de Nutrición Parenteral Total (NPT).

Se excluyeron del estudio a todos los pacientes que fueron manejados en otra institución por más de 4 días del inicio del cuadro o que recibieran alguna terapia con antibiótico profiláctico diferente del Imipenem.

La Punción por Aguja Fina (PAF) se indicó cuando existían dos a más criterios de "sepsis" luego de la segunda semana de inicio del cuadro de pancreatitis.

La PAF positiva no fue interpretada como infección de la necrosis, solamente fue tomada como indicación quirúrgica, definiendo como necrosis infectada al cultivo positivo de tejido pancreático tomado en sala de operaciones.

Los parámetros evaluados fueron: etiología, severidad del cuadro utilizando el APACHE II y la Proteína C Reactiva (PCR), porcentaje de necrosis pancreática en la TAC, necesidad e indicación quirúrgica, número de pacientes con necrosis infectada, número de cirugías por paciente, complicaciones, falla orgánica, días de hospitalización, hospitalización en UCI y mortalidad en cada grupo de pacientes.

Todos los pacientes fueron seguidos por un período no menor a 60 días luego del alta.

Análisis estadístico

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 15.0 para análisis de la información.

Las variables cuantitativas que tuvieron distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se analizaron con pruebas de estadística paramétricas para comparar las medias (*T de Student*).

Se analizó la asociación entre las variables cualitativas con la prueba de Chi cuadrado.

Resultados

24 pacientes recibieron terapia profiláctica con Imipenem, mientras 34 no recibieron ningún tipo de antibiótico profiláctico.

Características de los pacientes

En el grupo que recibió terapia profiláctica, 9 pacientes fueron de sexo femenino y 15 de sexo masculino con una edad promedio de 49 años, mien-

tras que los que no recibieron profilaxis (el 44%) fueron de sexo femenino con un promedio de edad de 51 años.

La etiología fue similar en ambos grupos, siendo la más frecuente la de tipo biliar, seguida por la pancreatitis alcohólica y la dislipidémica.

Severidad del cuadro clínico

La severidad del cuadro clínico se evaluó de acuerdo al los niveles de (P.C.R) y al porcentaje de necrosis evaluados por tomografía helicoidal en fase dinámica en cada grupo de pacientes.

Los pacientes que recibieron antibiótico-terapia profiláctica presentaron una PCR de 256mg/l, mientras que los que no recibieron profilaxis presentaron una PCR de 204mg/l, teniendo 17 pacientes (50%) en el grupo que no recibió profilaxis un porcentaje de necrosis de más del 50% de la glándula siendo ésta de 62% en el grupo que sí la recibió (Tabla 1).

Tabla 1.

	Sin profilaxis antibiótica n=34	Antibiótico profiláctico n=24	p
Edad	51 (15-76)	49 (15-80)	0.68
Femenino	15 (44%)	9 (37%)	0.61
Masculino	14 (56%)	15 (63%)	0.61
Necrosis de > del 50%	17 (50%)	15 (62%)	0.30
PCR	204mg/l (70-450)	256mg/l (30-400)	0.19

Complicaciones infecciosas e infección de la necrosis pancreática

Las complicaciones infecciosas extra-pancreáticas como neumonía, infección de catéter venoso central, infección urinaria, etc, se presentaron en el 15% de los pacientes sin antibiótico profiláctico, mientras que los que recibieron profilaxis la presentaron en el 29% de los casos (Tabla 2).

La infección de la necrosis pancreática se comprobó en todos los casos con el cultivo tomado en sala de operaciones.

Al evaluar la incidencia de infección de la necrosis pancreática se pudo comprobar que no existía diferencia significativa cuando se comparaban los dos grupos, siendo paradójicamente menor (porcentual mente) en el grupo que no recibió antibiótico-terapia con Imipenem (Tabla 3).

Tabla 2. Complicaciones de acuerdo al tratamiento recibido.

	Sin profilaxis antibiótica	Antibiótico profiláctico	p
	n=34	n=24	
Morbilidad general	19 (56%)	14 (58%)	0.85
Complicaciones sépticas	5 (15%)	7 (29%)	0.18
SIRS	14 (41%)	12 (50%)	0.50
Antibiótico como tratamiento	11 (32%)	8 (33%)	0.93

Tabla 3. Comparación de la antibióticoterapia con respecto a la terapia sin antibióticos en PAG con necrosis.

	Sin profilaxis antibiótica	Antibiótico profiláctico	p
n=58	n=34	n=24	
N. Infectada	2 (6%)	3 (12.5%)	0.37
N. Estéril	32 (94%)	21 (87.5%)	0.37
Tx Quirúrgico	2 (6%)	4 (17%)	0.18
Estancia	45 (26-114)	54 (21-100)	0.13
Mortalidad	0%	0%	

Necesidad de tratamiento quirúrgico

De los 58 pacientes que conformaron el estudio, a solo 7 se les indicó una PAF. En 5 de estos casos el resultado de la punción fue positivo, lo que indicó el tratamiento quirúrgico.

A los 6 pacientes que fueron operados se les realizó una necrosectomía amplia y reglada con colocación de tubos de irrigación y succión.

En un paciente la indicación quirúrgica fue obstrucción intestinal con síndrome compartamental, por lo que no se indicó punción.

Cuando se evaluó el tratamiento quirúrgico, en cada grupo se pudo observar que el grupo que recibió Imipenem profiláctico presentó un 17% de pacientes que requirieron necrosectomía, mientras que en el grupo control fue de 6%.

De los 6 pacientes que fueron intervenidos, solo uno tuvo que ser re-laparotomizado por presentar necrosis residual.

La estancia hospitalaria fue ligeramente mayor en el grupo que recibió Imipenem profiláctico (54 días) si se lo compara con el grupo que no recibió profilaxis (45 días).

Necesidad de antibiótico como tratamiento

Al evaluar el uso de antibiótico en la necrosis pancreática se pudo observar que los pacientes que reci-

bieron terapia profiláctica requirieron el uso de antibiótico como tratamiento en el 33% de los casos, mientras que los que no recibieron profilaxis con Imipenem requirieron antibiótico como tratamiento en el 32% de los casos, ya sea por infección de la necrosis pancreática o por infección extra-pancreática.

Morbilidad y mortalidad

La morbilidad general en todo el grupo fue de 57%, siendo de 56% en el grupo que no recibió antibiótico profiláctico y de 58% en el grupo que recibió Imipenem.

La complicación más frecuente fue la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la cual se presentó en el 45% de los pacientes, no existiendo diferencia significativa en ambos grupos.

La mortalidad en ambos grupos fue de 0%.

Discusión

Durante el año 2006 se publicaron dos meta-análisis sobre el uso de antibiótico profiláctico donde se evaluó si éste reducía el número de necrosis pancreática infectada, la mortalidad, las infecciones extra-pancreáticas y la cirugía. Ambos estudios no encontraron una diferencia estadística en ninguno de estos parámetros y concluyeron que el uso de antibiótico profiláctico en la pancreatitis aguda con necrosis no previene la necrosis infectada ni disminuye la mortalidad.^{12,13} Sin embargo, un tercer meta-análisis publicado el mismo año¹⁷ mostró que si bien no existía diferencia entre el grupo que recibió antibiótico profiláctico y el control en cuanto a necrosis infectada, el grupo que usó betalactámicos como profilácticos, estuvo asociado a menos muertes en forma significativa (6.3% vs 1.7%), OR 0.34 (95% CI 0.13, 0.91).

En el 2007 se publicó otro meta-análisis que recomendaba el uso de carbapenémicos como profilaxis para disminuir el riesgo de infección de la necrosis, el número de cirugías y el número de episodios sépticos; concluyendo que de acuerdo a la evidencia se requerían nuevos ensayos clínicos respecto a esta terapia.¹⁵

Existen algunos estudios multicéntricos^{10,14} publicados recientemente sobre el uso de antibiótico-terapia profiláctica donde se demuestra que la terapia profiláctica no tendría beneficios en disminuir el índice de infección de la necrosis, tanto pancreática como extra pancreática.

Algunos de estos trabajos a pesar de haber sido

muy bien diseñados, presentaban algunos problemas en cuanto a la muestra, ya que no todos los pacientes tenían necrosis pancreática o en algunos casos no se utilizaba el mejor y más probado antibiótico como medida profiláctica o simplemente no estaba estandarizada el tipo de nutrición que recibían estos pacientes, lo cual es muy importante. Además, algunos autores critican el alto uso de antibióticos en el grupo control y refieren que el número de pacientes que se necesitaría para un resultado más veraz serían aleatorizar a 1.006 pacientes.¹⁶

Por esto el diseño empleado en este trabajo trata de estandarizar todos estos parámetros, utilizando como antibiótico profiláctico el Imipenem que es la droga de elección para la profilaxis de la necrosis pancreática. Además, todos nuestros pacientes presentaron necrosis pancreática mayor del 30% y en todos se utilizó Nutrición Enteral Total Temprana que es uno de los factores que podría influenciar más en los resultados, ya que tiene un efecto sobre la translocación bacteriana en el intestino, siendo éste el principal origen de los microorganismos asociados a la infección de la necrosis pancreática.

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, severidad del cuadro medida por P.C.R. y el porcentaje de necrosis pancreática.

Cuando evaluamos si el grupo que recibió Imipenem profiláctico tenía una menor incidencia de necrosis infectada pudimos observar que paradójicamente este grupo presentaba un 12.5% de infección de la necrosis, mientras que el grupo que no recibió antibiótico profiláctico tenía 6%, sin embargo, esto no fue significativo. Hay que señalar que esto se repite en algunos estudios similares que evalúan la eficacia de la terapia profiláctica.^{10,14}

En este estudio se observa que el porcentaje de necrosis infectada en cada grupo (12.5% grupo con Imipenem y 6% grupo control) es bastante bajo comparado con otras series.^{4,6,14} Esto se podría deber a que este es el primer estudio donde se utiliza en todos los pacientes Nutrición Enteral Temprana, pudiendo ésta cumplir un papel importante en la prevención de la necrosis infectada al evitar la translocación bacteriana, siendo quizás el verdadero tratamiento profiláctico en la necrosis pancreática.¹¹

Muchos de los ensayos clínicos de la época de los noventa, que sostenían que la terapia con antibiótico profiláctico era efectiva para evitar la infección de la necrosis pancreática, no podían demostrar que ésta, disminuía el número de pacientes con falla orgánica, el número de pacientes operados ni la mortali-

dad.^{4,6} Estos resultados no guardaban relación con la realidad ya que la principal indicación quirúrgica era la infección de la necrosis, siendo también la principal causa de muerte.

En nuestro estudio la indicación quirúrgica fue la punción por aguja fina positiva, en el 83% de los casos, no encontrándose diferencia significativa cuando se comparó el número de pacientes que requerían cirugías en los dos grupos. Esto tiene relación con los resultados mostrados donde se ve que la profilaxis no disminuye la incidencia de necrosis infectada.

Es importante distinguir que si bien el antibiótico profiláctico no parece efectivo en el tratamiento de la pancreatitis aguda con necrosis, la necesidad de usar antibiótico "a demanda" es necesaria y efectiva cuando estos pacientes presentan algún tipo de infección.

La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo que recibió profilaxis. Esto quizás se pueda explicar por que la morbilidad y el número de pacientes que requirió tratamiento quirúrgico fue mayor en este grupo de pacientes.

En este estudio se puede concluir que el uso de antibiótico terapia profiláctica con Imipenem no reduce el número de necrosis infectadas, el número de pacientes que requieren cirugías, las complicaciones sépticas, ni la mortalidad en pacientes con necrosis pancreática.

Es importante recalcar que aquellos médicos que elijan no usar antibiótico profiláctico para los pacientes con necrosis pancreática deben estar prevenidos que podrían necesitarlo como tratamiento en un 33% de los pacientes, ya sea por infección de la necrosis pancreática o por infección extra-pancreática.

Referencias

1. Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975;83:831-832.
2. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975;18:197-200.
3. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-671.
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;176:480-483.

5. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, Haapiainen R, Schröder T, Kivilaakso E. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-667.
6. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198-201.
7. Oldfield EC. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: the never-ending controversy. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5:183-194.
8. Moysheniat I, Mandell E, Tenner S. Antibiotic prophylaxis of pancreatic infection in patients with necrotizing pancreatitis: rationale, evidence, and recommendations. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:121-126.
9. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotika bei nekrotisierender pancreatitis. Ergebnisse einer kontrollierten studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:356-361.
10. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malfertheiner P, Goebell H, Beger HG; German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126:997-1004.
11. Targarona J, Barreda L, Arroyo C, Orellana A, Portanova M. Total Enteral Nutrition as prophylaxis for Pancreatic Necrosis infection in severe acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3.
12. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:674-684.
13. Xiong GS, Wu SM, Wang ZH. Role of prophylactic antibiotic administration in severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Med Princ Pract* 2006;15:106-110.
14. Dellinger P, Tellado J, MD, Soto N, MD, Ashley S, Barie Ph, Dugernier T, Imrie C, Jonson C, Knaebel H, Laterre P, Maravi-Poma E, Kissler O, Sanchez-Garcia M, Utzolino S. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Surg* 2007;245:674-683.
15. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina* 2007;43:291-300.
16. Howard, T. As Good as It Gets The Study of Prophylactic Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245.
17. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Nº: CD002941.