



PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA PANCREATITIS AGUDA. NO DEBE UTILIZARSE.

Ramírez, Breysis J

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio que afecta al parénquima pancreático, caracterizado por la presencia de edema de la glándula y/o necrosis pancreática y/o peri pancreática secuencialmente. Afortunadamente hasta un 80% de las pancreatitis agudas presentan una recuperación progresiva a lo largo de los primeros 7 días tras ingresar y el 20% restante evoluciona con relativa frecuencia hacia una pancreatitis aguda severa sobre todo en los casos que presentan persistencia de signos de fallo orgánico o la presencia de SRIS en las primeras 48-72 horas con una mortalidad del 4%¹. Dicha mortalidad asciende a un 10% ante la presencia de necrosis pancreática aguda y alcanza hasta un 25-30% con la infección de la misma².

Reconocer el incremento en la mortalidad asociada a la infección de la necrosis pancreática es lo que ha motivado la publicación de múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas desde el año 1970 intentando responder a este importante dilema: ¿pueden los antibióticos prevenir la infección y muerte en la necrosis aguda pancreática?; sin embargo en la actualidad todavía es motivo de controversia.

El mecanismo y el momento en el que ocurre la infección de la necrosis pancreática no es del todo conocido. La translocación bacteriana desde el intestino es el principal mecanismo demostrado en modelos animales³ y como factores precipitantes el íleo paralítico y la presencia de hipertensión intraabdominal⁴. La diseminación hematógena desde infecciones concomitantes es otro mecanismo que ocurre con más frecuencia de la reconocida⁵. El mayor pico de incidencia en la infección de la necrosis ocurre entre la tercera y cuarta semana de iniciada la pancreatitis^{6,7}.

Los antibióticos que muestran una adecuada penetrancia en el tejido pancreático son los Carbapenemes (Imipinem, Meropenem), Fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación^{8,9}.

REVISIÓN

Desde el 1970 hasta la década de los 90 se publican múltiples ensayos clínicos y metaanálisis respecto a este tema recomendando la profilaxis antibiótica en respuesta al beneficio encontrado en cuanto a la mortalidad y/o

disminución en la incidencia de infección de la necrosis pancreática hasta ese momento¹⁰⁻¹³. El problema de dichos ensayos clínicos es que incluían un número muy pequeño de pacientes, algunos sin necrosis pancreática demostrada, muchos de los pacientes del grupo control finalmente recibían antibióticos y ninguno es randomizado, doble ciego, placebo-control.

Es a partir del año 1998 cuando se publican tan solo dos ensayos clínicos, randomizados, doble ciego, controlados sobre este tema tan controvertido. Isenmann en el 2004 concluye que no existen diferencias en cuanto a infección, mortalidad o indicación de tratamiento quirúrgico entre el grupo tratado y el grupo control¹⁴. Dellinger en el 2007 es el segundo y compara el uso de meropenem con placebo demostrando que no existen diferencias en la probabilidad de infección de la necrosis y en la mortalidad¹⁵.

Del 2008 al 2010 a medida que la calidad de los metaanálisis y los ensayos clínicos realizados aumentaba, el beneficio de los antibióticos que se había reportado hasta la fecha desapareció¹⁶⁻²⁰. De hecho en el año 2007 De Vries publica un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la calidad metodológica de los ensayos controlados y randomizados realizados hasta esa fecha sobre la profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda severa, demostrando una relación inversa entre la calidad metodológica y el impacto de la profilaxis antibiótica en la mortalidad de estos pacientes, quedando claro que: a mayor calidad metodológica, menor eficacia de los antibióticos²¹.

¿Y qué dicen las guías clínicas?

Las guías clínicas de la ACG (American College of Gastroenterology) concluyen que con la evidencia disponible en éste momento, el uso de antibioterapia profiláctica para prevenir la infección pancreática no se recomienda en los pacientes con pancreatitis necrotizante en la actualidad²².

La AGA (American Gastroenterological Association) propone que los datos que apoyan la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de la conversión de la necrosis estéril en infectada son heterogéneos y difíciles de interpretar, concluyendo que no se puede hacer ninguna recomendación en el momento actual²³.

Y por último las guías clínicas del Reino Unido recomiendan considerar la profilaxis antibiótica sólo en los pacientes con evidencia tomográfica de necrosis pancreática de más del 30% pero comentan que para dicha recomendación no existe evidencia científica en la actualidad²⁴.

Por otra parte, conviene destacar, que el uso indiscriminado de los antibióticos en dichos pacientes conlleva a la aparición de resistencias bacterianas habiéndose demostrado incluso la transición de los gérmenes de la

flora intestinal de predominantemente gram negativos a gram positivos⁵. Otro hecho demostrado es una tendencia a una mayor incidencia de infecciones por hongos relacionado con la duración de la profilaxis antibiótica²⁵⁻²⁸, al igual que una mayor probabilidad de infección por *Clostridium difficile*.

CONCLUSIÓN

El uso de antibioterapia profiláctica en la pancreatitis aguda no ha demostrado beneficios en cuanto a mortalidad e incidencia de infección de la necrosis pancreática, por lo tanto de momento la única condición que indica el uso apropiado de los antibióticos en estos casos es cuando la infección de la necrosis pancreática ha sido probada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Froussard JL. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-52.
2. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291: 2865-8.
3. Strobel O, Wachter D, Werner J et al. Effect of a pneumoperitoneum on systemic cytokine levels, bacterial translocation, and organ complications in a rat model of severe acute pancreatitis with infected necrosis. *Surg Endosc* 2006;20(12): 1897-903.
4. De Waele JJ, Leppaniemi AK. Intraabdominal hypertension in acute pancreatitis. *World J Surg* 2009; 33(6):1128-33.
5. De Waele, J. Use of antibiotics in severe acute pancreatitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(3):317-24.
6. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96(3):267-73.
7. 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(8):1020-4.
8. Otto W, Komorzycy K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis. *HPB (Oxford)* 2006; 8(1):43-8.
9. Adam U, Herms S, Werner U et al. The penetration of ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection* 2001;29(6): 326-31.
10. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic Antibiotic Administration Reduces Sepsis and Mortality in Acute Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas* 2001;22: 28-31.
11. Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. [letter]. *Ann Intern Med* 1975;83:831-2.
12. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976;183:667-71.
13. Golub R, Siddiqui F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998;2: 496-503.
14. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. (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.
15. 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.
16. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J* 2008;11:1126-31.
17. Bai Y, Gao J, Zou DW, et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence for a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:104-10.
18. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009;197:806-13.
19. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD002941.
20. Bai Y, Gao J, Zou DW, et al. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: an update. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:705-7.
21. De Vries AC, Besselink MGH, Buskens E, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatol* 2007;7:531-8.
22. Banks, P. et al and the Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-400.
23. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-21.
24. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 (Suppl III):iii1-iii9. doi: 10.1136.
25. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(2): 208-13.
26. Vege SS, Gardner TB, Chari ST et al. Outcomes of intra-abdominal fungal vs. bacterial infections in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8): 2065-70.
27. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(5):743-7.
28. Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, et al. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003;29:1974-80.
29. Nicholson, L. Acute Pancreatitis: Should We use Antibiotics?. *Curr Gastroenterol Rep* (2011); 13:336-43.
30. Jiang K et al. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012 January 21; 18(3): 279-84.
31. Bronwyn Avar and James Fergusson. Necrotizing pancreatitis and antibiotic prophylaxis. To use or not to use ... that is the question. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:736-42.
32. Talukdar, R, Swaroop Vege, S. Early Management of Severe Acute Pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* (2011) 13:123-30.