

Tratamiento antibiótico en pancreatitis aguda basado en evidencias

Dr. Luis E. Cuéllar Ponce de León

Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Epidemiología Clínica

Jefe de Servicio de Infectología – INEN

Profesor de Medicina – UNFV

1. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene los siguientes objetivos:

- Revisar aspectos generales sobre pancreatitis aguda (PA).
- Revisar sobre infecciones en pancreatitis aguda severa (PAS).
- Revisar el uso de antibióticos en PAS: tratamiento y profilaxis.
- Analizar el nivel de evidencia actual sobre profilaxis antibiótica en PAS.

2. ASPECTOS GENERALES

La PA es un proceso inflamatorio del páncreas, común, mayormente secundario a cálculos biliares o al consumo

excesivo de alcohol. Estudios europeos reportan 20-70 casos por 100,000 habitantes. La mortalidad global por PA es 3-8% (1,2).

La PA puede ser clínicamente leve o severa. PAS es usualmente el resultado de necrosis glandular pancreática (NP). La NP representa una forma severa de PA. La necrosis está presente en aproximadamente 20-30% de los 185,000 nuevos casos de PA por cada año en USA (1).

El “gold standard” para el diagnóstico no invasivo de NP es la TAC abdominal con contraste (1).

La morbilidad y la mortalidad asociadas a PA son substancialmente mayores cuando la necrosis está presente y especialmente cuando esta área necrótica se infecta (1,3) (ver Tabla 1)

Tabla 1. Necrosis Pancreática (3)

		Morbilidad	Mortalidad
Necrosis Pancreática	+	82%	23%
	-	6%	0%

n° = 88 pacientes

La mortalidad global de PAS es aproximadamente 30%. Las muertes ocurren en 2 fases

- muertes tempranas (aquellas que ocurren 1-2 semanas después del inicio de la PA): son debidas al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- muertes tardías (resultan de la infección local o sistémica) (4-6).

La pancreatitis aguda necrotizante (PAN) estéril tiene una mortalidad global aproximada de 10%, la que se triplica si la necrosis está infectada (4-6).

La necrosis infectada se desarrolla en 30-70% de los pacientes con PAN y se asocia a más de 80% de las muertes de PA (6,7).

El manejo temprano de la PAN incluye (1):

- Cuidado médico intensivo.
- Prevención de la infección (**¿profilaxis antibiótica?**).

El manejo tardío de la PAN es (1):

- Tratamiento de las complicaciones infecciosas locales (infección pancreática).
- Desbridamiento agresivo

3. INFECCIONES EN PANCREATITIS AGUDA SEVERA

3.1. NECROSIS PANCREATICA INFECTADA

Las infecciones en PAS se clasifican:

- Pancreática
- No pancreática (bacteremia, ITRB, ISQ, ITU ??).

La infección del páncreas necrótico se desarrolla en 30-50% de los pacientes con necrosis documentada por TAC o cirugía. Esta puede ocurrir dentro de la primera semana de presentación, siendo el pico la tercera semana. El mecanismo por el cual ocurre la infección de la NP no es claro. El tracto gastrointestinal es la fuente de organismos polimicrobianos (aerobios y anaerobios) (8-10). Ver cuadro 1.

3.2 ANTIBIOTICOS EN PANCREATITIS AGUDA SEVERA

Los antibióticos en PAS se utilizan para:

- TRATAMIENTO
- PROFILAXIS

El grado de penetración antibiótica en tejidos pancreáticos humanos normales y necróticos depende de (13):

- propiedades fisicoquímicas de la droga;
- características farmacocinéticas;
- presencia de necrosis e inflamación;
- ruta de administración y dosis (ver tabla 2).

Cuadro 1. Espectro microbiano relacionado con infección por necrosis pancreática (11, 12)

E.coli	Bacteroides spp.
Klebsiella spp.	Clostridium spp.
Enterobacter spp.	
Proteus spp.	
Pseudomonas aeruginosa	
Estreptococo spp.	Candida spp.
Estafilococo spp.	
Enterococo spp.	

Tabla 2. Concentraciones de algunos antibióticos bactericidas en humanos: sericas y en tejido pancreático

ANTIBIOTICO	DOSIS	N	RAZON [P/S]	TEJIDO PANCREATICO (mg /Kg)
*AMINOGLICOSIDOS				
-Netilmicina	150mg	15	0.14	0.4
-Tobramicina	80mg	13	0.12	0.4
*CEFALOSPORINAS				
-Cefotaxime	2 gr.	13	0.32	9.1
-Ceftizoxime	2 gr.	15	0.32	7.9
*PENICILINAS				
-Mezlocilina	4 gr.	24	0.27	19.0
-Piperacilina	4 gr.	13	0.49	20.3
*QUINOLONAS				
-Ciprofloxacino	200mg	9	1.00	0.9
-Ofloxacino	200mg.	6	0.87	1.7
*IMIPENEM-cilastatina	1gr.	9	0.43	6.0
*METRONIDAZOL	500mg.	13	0.50	3.5

4. NIVEL DE EVIDENCIA ACTUAL DE PROFILAXIS ATB EN PANCREATITIS AGUDA SEVERA

Nathens y colaboradores, en su artículo de opinión de expertos sobre el manejo del paciente críticamente enfermo con PAS, en lo que respecta a la profilaxis antibiótica para PAS, hacen referencia de 6 ensayos clínicos. De este grupo de estudios, sólo uno tuvo cegamiento y placebo, pero con un tamaño muestral pequeño, no alcanzando diferencia significativa a favor del uso de profilaxis antibiótica intravenosa en esta patología. Sugieren que un subgrupo de pacientes podría beneficiarse. Además, los autores comentan sobre la antibioticoterapia oral (no absorbibles) como una estrategia promisoría que debe ser evaluada más exhaustivamente para su justificación. Ver Tabla 3 (14-20).

Mazaki y colaboradores en su meta-análisis sobre uso profiláctico de antibióticos en PAN concluyen que no está asociado a una reducción de necrosis infectada, mortalidad, infecciones no pancreáticas e intervención quirúrgica; sólo esta asociado con una significancia estadística para reducción de estadia hospitalaria (21).

Villatoro y colaboradores publicaron en The Cochrane Collaboration el meta-análisis sobre el tratamiento antibiótico para la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática en la pancreatitis aguda. Analizaron antibióticos versus control en los siguientes resultados: mortalidad, necrosis pancreática infectada, tratamiento quirúrgico, infecciones no pancreáticas e infección micótica. Encontrando sólo reducción en la mortalidad. Además analizaron dos subgrupos: betalactámicos versus control y quinolonas versus control. En el grupo de betalactámicos encontraron reducción en mortalidad y necrosis pancreática infectada (Ver tablas 4,5 y 6) (22).

Tabla3. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el uso rutinario de antibióticos profilácticos para pancreatitis necrotizante

Estudio	Ciego	Intervención	n	Promedio Score Ranson	NPI %	Cirugía %	Promedio hospitalizacion días	Mortalidad %
Pederzoli et al (15)	No	Ninguna	33	3.6	30	33	NA	12
			41	3.7	12a	29		7
Sainio et al (16)	No	Ninguno	30	5.7	40	47	44	23
			30	5.3	30	23 a	33	3a
Delcenserie et al (17)	No	Ninguno	12	2.1	33b	25	28	25
			2.5	0	0	22	9	
Schwarz et al (18)	No	Ninguno	13	4.5	54	NA	NA	15
			13	5.0	62		0	
Nordback et al (19)	No	Ninguno	33	NA	18	15	21	15
			25		4	8	17	8
Isenmann et al (20)	Doble	Placebo	35	2.0	9	17	23	4
			41	3.0	12	24	22	3

NPI: necrosis pancreática infectada

NA : no aplicable

a : p<.05 ; b : end point es sepsis severa o necrosis pancreática infectada

Tabla 4. Antibióticos versus control

01 Antibióticos versus control				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Mortalidad	5	294	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.37 [0.17, 0.83]
02 Necrosis pancreática infectada	5	294	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.62 [0.35, 1.09]
03 Tratamiento quirúrgico	4	268	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.72 [0.41, 1.27]
04 Infecciones no pancreáticas	3	208	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.58 [0.31, 1.09]
05 Infección micótica	5	294	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.83 [0.30, 2.27]

Tabla 5. Betalactámico versus control

02 Betalactámico versus control				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Mortalidad (betalactámicos)	3	192	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.34 [0.13, 0.91]
02 Necrosis pancreática infectada (betalactámicos)	3	192	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.41 [0.20, 0.85]
03 Tratamiento quirúrgico (betalactámico)	3	192	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.55 [0.28, 1.07]
04 Infecciones no pancreáticas (betalactámicos)	2	132	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.45 [0.19, 1.06]

Tabla 6. Quinolonas versus control

03 Quinolonas versus control				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Mortalidad (quinolonas)	2	102	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.45 [0.11, 1.74]
02 Necrosis pancreática infectada (quinolonas)	2	102	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.29 [0.49, 3.41]
05 Infección micótica (quinolonas)	2	102	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	1.33 [0.26, 6.63]

Dellinger y colaboradores realizaron un estudio controlado, aleatorizado, con placebo, doble ciego sobre el tratamiento antibiótico temprano para pancreatitis aguda necrotizante severa, demostrando no diferencia significativa estadísticamente entre los grupos de tratamiento para infección pancreática y peri-pancreática, mortalidad y requerimiento de intervención quirúrgica (11).

5. CONCLUSION

Resulta necesario contar con más ensayos clínicos controlados, aleatorios y mejor diseñados para apoyar la profilaxis antibiótica en pancreatitis aguda.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baron TH, Morgan DE. Acute Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340(18):1412-1418.
2. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R et al. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001;7(4):476-481.
3. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174 (2):331-336.
4. Imrie CW. Underdiagnosis of acute pancreatitis. *Adv Acute Pancreatitis* 1997;1:3-5.
5. Beger HG, Rau B, Mayer J et al. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-135.
6. Banks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepato-gastroenterology* 1991; 38:116-119
7. Rau B, Uhl W, Buchler MW et al. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21:155-161
8. Buchler MW, Gloor B, Muller CA et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000; 232:619-626.
9. Beger HG, Bittner R, Block S et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91:433-438.
10. Luiten EJ, Hop WCJ, Endtz HP et al. Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1998;24:438-445
11. Dellinger EP, Tellado JL, Soto NE et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245:674-683.
12. De Waele JJ, Vogelaers S, Blot S et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37:208-213.
13. Barie PS. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 172(suppl 6A):38S-43S
14. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32(12):2524-2536.
15. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176:480-483.
16. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663-667.
17. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:198-201.
18. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis: results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997; 122:356-361.
19. Nordback I, Sand J, Saaristo R et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:113-118.
20. 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*; 126: 997-1004.
21. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Brit J Surg* 2006; 93:674-684.
22. Villatoro E., Bassi C., Larvin M. Tratamiento antibiótico para la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática en la pancreatitis aguda (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1.