

Tratamiento antibiótico para la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática en la pancreatitis aguda

OBassi C, Larvin M, Villatoro E. Tratamiento antibiótico para la profilaxis de la infección de la necrosis pancreática en la pancreatitis aguda. En: *Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.

ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda es una urgencia abdominal aguda y frecuente que carece de un tratamiento específico. En los ataques graves, algunas zonas del páncreas pueden volverse necróticas. El riesgo de mortalidad aumenta a más del 40% si la necrosis estéril sufre una infección secundaria, generalmente a causa de microorganismos aerobios provenientes del tracto digestivo. Estudios experimentales y clínicos indican que la administración de antibióticos sistémicos para “esterilizar” los tejidos adyacentes a las zonas necróticas puede evitar la infección secundaria y así, el desbridamiento quirúrgico de alto riesgo. Sin embargo, existen riesgos teóricos de estimular la resistencia antibacteriana y las infecciones micóticas oportunistas.

OBJETIVOS

Determinar la efectividad y la seguridad del tratamiento antibiótico profiláctico en pacientes con pancreatitis aguda grave que han desarrollado necrosis pancreática.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se identificaron todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados y no publicados mediante búsquedas en *La Cochrane Library* (número 2 - 2003), MEDLINE (enero 1966 a junio 2003), EMBASE (enero 1980 a junio 2003) y CINAHL (enero 1982 a junio 2003). También se examinaron otras fuentes, incluyendo *Conference Abstracts* y se contactó con expertos en la materia para que proporcionaran detalles de ensayos clínicos destacados o

cualquier material pertinente no publicado. No se aplicaron limitaciones de idioma.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se buscaron ensayos controlados aleatorios (ECA) en los cuales se haya evaluado el tratamiento antibacteriano en pacientes con pancreatitis aguda grave asociada a necrosis pancreática detectada por tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Dos revisores obtuvieron de forma independiente los datos de los ensayos para cada uno de los siguientes desenlaces:

1. Primarios: mortalidad por todas las causas y tasas de infección de la necrosis (comprobada por medio de un examen microbiológico de punción aspiración con aguja fina [PAAF] o de especímenes quirúrgicos).

2. Secundario: sepsis peripancreática, sepsis disitante (respiratoria, urinaria, focos en la vía venosa central), tasas de cirugía, duración de la estancia hospitalaria, eventos adversos que incluían la incidencia de microorganismos resistentes a los fármacos y la infección micótica oportunista.

RESULTADOS PRINCIPALES

A partir de 1975, hubo nueve ECA (todos publicados) relacionados con la profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda. No se identificaron ECA adicionales en las fuentes de datos no publicados. Los tres primeros estudios publicados en la década de 1970 debieron ser excluidos dado que no se contaba con la TC para el diagnóstico de la necrosis pancreática. De los seis estudios restantes, dos fueron excluidos porque no se ajustaban a los criterios de selección. Fue posible evaluar la mortalidad en los cuatro estudios incluidos, lo cual demostró una ven-

taja de supervivencia para el tratamiento antibiótico (*odds ratio* 0,32; intervalo de confianza del 95% 0,12 a 0,81; $p = 0,02$). También se pudo medir la sepsis pancreática (necrosis infectada) en los cuatro estudios y se mostró una ventaja para el tratamiento (*odds ratio* 0,51; intervalo de confianza del 95% 0,26 a 0,94; $p = 0,04$). La infección extrapancreática pudo evaluarse en tres estudios, pero esto no mostró ninguna ventaja significativa para el tratamiento (*odds ratio* 0,47; intervalo de confianza del 95% 0,22 a 0,99; $p = 0,05$). Los datos quirúrgicos del tratamiento estaban disponibles en los tres estudios, pero las tasas de cirugía no se redujeron de forma significativa (*odds ratio* 0,55; intervalo de confianza del 95% 0,28 a 1,07; $p = 0,08$). Las infecciones micóticas no mostraron una preponderancia mucho mayor con el tratamiento (*odds ratio* 0,83; intervalo de confianza del 95% 0,28 a 2,42; $p = 0,7$), pero no hubo datos sobre la infección con organismos resistentes. La duración de la estancia hospitalaria sólo pudo evaluarse en dos estudios y no constituyó una diferencia significativa. No se disponía de datos para realizar los análisis de subgrupos planeados con el objeto de determinar la influencia de las medidas de resultados del régimen de antibióticos, la hora de comienzo del tratamiento con relación al comienzo de los síntomas o al ingreso, la duración del tratamiento y la etiología.

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

A pesar de las reservas con respecto a las diferencias en el régimen antibiótico utilizado y a la falta de información sobre la variedad de casos y la premorbididad, el metanálisis proporciona resultados lo suficientemente sólidos para sugerir que, en pacientes con necrosis pancreática detectada por TC, la profilaxis con antibióticos por vía intravenosa disminuye el riesgo de infección secundaria del tejido necrótico y la mortalidad. La profilaxis antibiótica no parece presentar ningún riesgo de efectos adversos significativos; sin embargo, es necesario contar con estudios adicionales que presten mayor atención a dichos efectos. Se ha evaluado una variedad de regímenes antibacterianos, y según los datos con los que se cuenta actualmente, sólo se pueden recomendar los antibióticos de amplio espectro activos contra los organismos entéricos, tales como los evaluados en los estudios incluidos (cefuroxima, imipenem

con cilastatina u ofloxacina con metronidazol). Éstos deben prescribirse durante una o dos semanas, con la consideración de los costes de prescripción locales. La necrosis pancreática infectada es una enfermedad con un riesgo de muerte tan alto que muchos médicos en la actualidad prescriben profilaxis a todos los pacientes que ingresan con pancreatitis aguda. La presente revisión no puede apoyar tal práctica, aunque puede haber en el futuro más datos de ensayos adicionales. Como resultado de los ensayos que ya se han llevado a cabo, y a consecuencia de la necesidad de estratificar a los pacientes que ingresan a un tratamiento clínico por razones éticas y económicas, es poco probable que en algún momento se lleven a cabo estudios adicionales en pacientes no seleccionados sin una prueba de necrosis por TC. Esto es lamentable dado que muchos hospitales en el mundo no tienen acceso a la TC. Dado que la presente revisión no puede apoyar la práctica de tratar a todos los pacientes ingresados con pancreatitis aguda cualquiera que sea el grado de gravedad, puede ser preferible identificar y tratar sólo a los grupos de alto riesgo mediante un sistema de pronóstico comprobado como los sistemas de Ranson, de Imrie (Glasgow) y APACHE-II. Esta extrapolación se basa en dos importantes simposios de expertos internacionales, que aceptaron que es probable que los grupos de alto riesgo identificados por medio de dichos métodos presenten necrosis pancreática al ser sometidos a una TC.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Se necesitan estudios adicionales para confirmar todos los beneficios propuestos para la profilaxis antibiótica, también para proporcionar datos más adecuados sobre los efectos adversos tales como la inducción de resistencia antibacteriana y sepsis fúngica. Idealmente, estos estudios adicionales deben ser a doble ciego. También existe la necesidad de tratar los efectos de las diferencias en la duración del tratamiento, la causa de los ataques y la separación de la necrosis pancreática infectada de las colecciones líquidas peripancreáticas infectadas. Los análisis de subgrupos deben concentrarse en la distinta etiología de los ataques, y distinguir con más claridad entre la necrosis pancreática infectada y las colecciones líquidas peripancreáticas infectadas.

Comentario: En la pancreatitis aguda grave la infección de áreas necróticas de la glándula es la complicación más directamente relacionada con la mortalidad¹. Cualquier medida destinada a prevenir este problema sería del máximo interés práctico. De la revisión que de este tópico hacen Bassi et al parecería desprenderse un claro efecto protector con el empleo de antibióticos de amplio espectro por vía sistémica (frente a no tratamiento), en términos de mortalidad (*odds ratio* 0,32; intervalo de confianza del 95%: 0,12-0,81) y sepsis de origen pancreático (*odds ratio* 0,51; intervalo de confianza del 95%: 0,26-0,98), sin afectar a la incidencia de infecciones de otro origen, a la necesidad de cirugía, o a la estancia hospitalaria. Las conclusiones de la revisión, no obstante, deben tomarse con cautela ya que se basan en una selección de 4 únicos estudios publicados entre 1993 y 2001 que, en el mejor de los casos, reúnen a 109 pacientes, en cada grupo, para el análisis de mortalidad y sepsis pancreática y en el peor tan solo a 55 y 63 pacientes, respectivamente, para la estancia hospitalaria. El escaso número de pacientes por estudio (41/33 en el mayor y 13/13 en el menor), el hecho de que se tratara de estudios abiertos, y el amplio periodo de tiempo en que se han realizado (9 años), permite suponer la existencia de múltiples factores de variabilidad extrínseca en el manejo clínico (cirugía, monitorización, medidas de soporte general, etc.), que podrían haber incidido en los resultados, pese a la rigurosidad metodológica empleada para seleccionar dichos estudios. Si a esto añadimos las variaciones intrínsecas de cada estudio respecto a los antibióticos usados, duración del tratamiento y *case-mix*, resulta difícil afirmar que, “hay fuerte evidencia de que, los antibióticos profilácticos (¿cuáles?), administrados 10-14 días (¿a partir de qué momento?), disminuyen el riesgo de superinfección del tejido necrótico y la mortalidad”. Separadamente, los 2 estudios con mayor número de casos^{2,3}, no mostraron reducción de la mortalidad y por lo que respecta a la sepsis de origen pancreático, uno de los estudios⁴, encuentra mayor incidencia en el grupo tratado (una quinolona + metronidazol), que en los controles. Pese a que los autores de la revisión enfocan la recomendación de profilaxis a las pancreatitis de mayor gravedad (en base a los datos de la TC, o la puntuación de Ranson), por ser las que con mayor frecuencia se infectan y mayor mortalidad tienen, no se debe menospreciar el riesgo, bien documentado, de seleccionar patógenos resistentes o inducir desarrollo de resistencias, en microorganismo problemáticos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con el empleo de antibióticos de amplio espectro (en especial cefalosporinas de 3.^a generación y carbapenems)⁵, así como la elevada propensión a sobreinfecciones por *Candida* sp. en pacientes como éstos en los que concurren múltiples factores de riesgo (nutrición parenteral, íleo, cirugía abdominal, etc.). Por tanto, en base a los datos disponibles, el beneficio de la profilaxis con antibióticos sistémicos en la pancreatitis aguda grave no pasa de ser una propuesta con nivel de evidencia bajo que requeriría de un estudio con el suficiente poder estadístico que respondiera de forma adecuada a las siguientes preguntas: ¿A qué tipo de pancreatitis se debería circunscribir la profilaxis?; ¿con qué antibiótico?; ¿a qué dosis?; ¿durante cuánto tiempo? y ¿con qué impacto sobre las resistencias?

BIBLIOGRAFÍA

1. Banks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatology* 1991; 38: 116-9.
2. 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;176:480-3.
3. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis. A single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001;5:113-20.
4. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotics in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:356-61.
5. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with b-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2920-5.

A. MARTÍNEZ PELLÚS
 Servicio de Medicina Intensiva.
 Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.