

Antibióticos y pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. Estado actual. Recomendaciones de la 7.^a Conferencia de Consenso de la SEMICYUC

E. MARAVÍ POMA^a, I. JIMÉNEZ URRRA^a, E. ARANA^b, L. MACAYA^a, J. ESCUCHURI^a, O. LOZANO^a,
A. RODRIGO^a Y J. SESMA SÁNCHEZ^b

^aUCI. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ^bSociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).
Urgencias. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

En marzo de 2004 se llevó a cabo la Conferencia de Consenso de Pamplona donde se diseñaron las recomendaciones para el manejo de la pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva (CC-PAG-UCI)¹. La recomendación n.º 37 de esta Conferencia de Consenso decía textualmente: «No hay datos concluyentes en la actualidad en cuanto a recomendar la utilización sistemática de antibióticos profilácticos. Por el momento y a la espera del ensayo clínico en marcha (Meropenem vs Placebo), sólo en los pacientes con PAG y evidencia de necrosis pancreática se recomienda la utilización de antibióticos sistémicos para disminuir la incidencia de infección y la mortalidad. Nivel de Evidencia 1a (-). Grado de Recomendación D».

Los estudios hasta entonces no tenían una base de evidencia sólida, y se mantenía a la espera de un nuevo ensayo doble-ciego con meropenem². La controversia era patente tras el ensayo con ciprofloxacino y metronidazol frente a placebo³, y el que acaba de salir a la luz⁴.

En la actualidad, tras la publicación del mencionado ensayo clínico sobre el uso del meropenem en estos pacientes², el panorama ha cambiado y por tanto la redacción de la recomendación n.º 37 queda de la siguiente forma: «No se recomienda la utilización de

antibióticos profilácticos en las PAG con o sin necrosis pancreática. Nivel de Evidencia 1b. Grado de Recomendación A».

Fundamento: La profilaxis antibiótica nace en los años ochenta. Es evidente que entre un 30% y un 70% de los pacientes con PAG, y de acuerdo a la extensión de la necrosis, presentan una infección bacteriana secundaria a la misma y se asocia a una mayor mortalidad⁵.

El uso temprano y extenso de antibióticos en pacientes graves los expone a cambios en la flora, el desarrollo de flora resistente e infecciones emergentes subsiguientes. Por lo tanto, los antibióticos no deben usarse como profilácticos sin comprobar la evidencia del beneficio supuesto. Este es el motivo que indujo al desarrollo del ensayo internacional.

Hasta 2003 los estudios mostraban una reducción significativa en la incidencia de infección de la necrosis pancreática, de la incidencia de sepsis y de la mortalidad⁶⁻¹¹. Sin embargo, no todos mostraban una reducción uniforme^{12,13}, y además presentaban serios problemas metodológicos^{14,15}.

En la SEMICYUC existía un debate abierto sobre la utilidad de la profilaxis antibiótica^{16,17}.

En 2004 la Escuela Alemana publicó un estudio doble-ciego con ciprofloxacino más metronidazol³, donde la «antibioterapia no mostraba beneficio en la prevención de la infección de la necrosis pancreática». Estudian 114 pacientes, de los que 76 presentan necrosis. No hay diferencias en cuanto a mortalidad y tasa de infecciones, pero permitan, ante la sospecha de infección pancreática o extrapancreática, añadir

Correspondencia: Dr. E. Maraví-Poma.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Virgen del Camino.
C/ Iruñalarrea, 4.
31007 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: enrique.maravi.poma@cfnavarra.es

otro antibiótico al tratamiento, circunstancia que se produce tardíamente en 16 de los 58 pacientes con antibiótico (28%), y en 26 de los 56 pacientes con placebo donde el cambio es temprano (46%). Estos sobrecruzamientos imponen dudas metodológicas importantes, por lo que no se podían sacar conclusiones importantes.

En el año 2003 se inicia un ensayo multicéntrico, doble-ciego, randomizado placebo-controlado en 32 hospitales de Europa y Norteamérica, en el que participó nuestro grupo con la finalidad de analizar la eficacia del meropenem en PAG con necrosis pancreática². Participaron 100 pacientes con PAG y necrosis confirmada, 50 recibieron meropenem (1 g intravenoso cada 8 horas) y 50 placebo, dentro de los 5 primeros días del comienzo de síntomas y durante 7-21 días. El objetivo primario fue el desarrollo de infección pancreática o peripancreática en los 42 días siguientes a la distribución aleatoria. Los objetivos secundarios fueron: mortalidad global, necesidad de intervención quirúrgica y desarrollo de infecciones nosocomiales.

Se desarrolló infección pancreática en el 18% de pacientes en el grupo meropenem comparado con un 12% en el grupo placebo ($p = 0,401$). La tasa de mortalidad global fue de un 20% en el grupo meropenem y 18% en el grupo placebo ($p = 0,799$). La intervención quirúrgica fue necesaria en el 26 y el 20% del grupo meropenem y placebo, respectivamente ($p = 0,476$). En ninguna de las situaciones existía diferencia significativa a favor o en contra de una de las ramas.

Un problema de este ensayo es que las PAG-biliares tienen mayor tasa de infecciones (15%) que las PAG-alcohólicas (9%), y en el grupo meropenem existía mayor número de pancreatitis biliares; sin embargo la distribución global no era significativamente distinta entre ambos grupos ($p > 0,1$). Además, las dos ramas del estudio muestran una equivalencia nutricional (nutrición enteral temprana nasoyeyunal), con lo que la influencia de la misma en la prevención de infección pancreática es similar en ambos grupos^{18,19}.

En conclusión, este estudio² demuestra que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento para infección pancreática o peripancreática, mortalidad o necesidad de intervención quirúrgica, y no apoya el uso precoz de antimicrobianos profilácticos en los pacientes con pancreatitis necrotizante grave.

El último estudio⁴, es un ensayo no-doble ciego, aleatorizado, controlado, multicéntrico sobre la efectividad del imipenem profiláctico en la pancreatitis grave. Estudian setenta y tres pacientes con PAG, definidos por una PCR > 120 mg/l en las primeras 24 h, o 200 mg/l en las 48 h siguientes, tratados en siete centros de Noruega entre 1997 y 2002. Los pacientes en el grupo del imipenem experimentaron significativamente una menor tasa de complicaciones (33% contra 59%, $p < 0,05$) y menos infecciones pancreáticas y extrapancreáticas (14% contra 43%). Sin embargo, la mortalidad, FMO, el número de interven-

ciones quirúrgicas, así como la necesidad para el cuidado intensivo (UCI) y la estancia de hospitalización no difirió entre los dos grupos. Así, concluye que las complicaciones infecciosas estaban reducidas y retrasadas gracias a la administración profiláctica del antibiótico.

El estudio de Rokke et al, tiene idénticas debilidades metodológicas con estudios anteriores al 2002. Está dotado de potencia insuficiente y el estudio se terminó debido al reclutamiento lento. Las pancreatitis severas estaban diagnosticadas por criterios clínicos y analíticos, basados en la PCR. Una pequeña proporción de los pacientes (23%) desarrolló una necrosis pancreática superior al 30%, y un tercio de los pacientes no tenían en absoluto una PAG necrotizante.

Considerando todos estos resultados publicados, está claro que la administración profiláctica de antibióticos no reduce la mortalidad de la PAG-necrotizante. El metaanálisis de la Cochrane-2006²⁰ que incluye cinco ensayos (Recopilación de 294 pacientes de: Pederzoli 1993⁸ + Sainio 1995⁹ + Schwarz 1997¹³ + Norback 2001⁷ + Isenmann 2005³) todavía demostraba una mortalidad disminuida en los grupos antibióticos. En la actualidad, sí los datos de Isenmann³, los de Dellinger² y los de Rokke⁴ se añaden a la Revisión Cochrane, entonces las comparaciones entre el antibiótico y placebo no aportan beneficio con significación estadística, ambos para la infección pancreática y mortalidad tal como se constata en los dos últimos metaanálisis^{21,22}.

Por último, Rokke et al también comparan el coste del tratamiento antibiótico en los dos grupos de su estudio y demostraron que el coste total de antibióticos disminuye el 50% en el grupo control.

No hay duda de que se necesitan ensayos extensos aleatorizados de calidad superior para clarificar la pregunta crucial^{21,23}: ¿una reducción de la necrosis infectada reduce la mortalidad? Sin embargo, un nuevo ensayo tendría que considerar que la tasa real de necrosis pancreática infectada es del 20% en pacientes con más de un tercio de necrosis glandular, y no el 40-70% como se ha sugerido en el pasado. Para demostrar una reducción significativa de la necrosis pancreática infectada del 10%, hacen falta incluir entre 240-400 pacientes en ese ensayo. Para demostrar realmente que la reducción de la necrosis infectada disminuye la mortalidad del 20% al 10%, hacen falta incluir por encima de los 3000 pacientes.

Las experiencias pasadas con los ensayos multicéntricos, el coste económico y laboral enorme que generaron, hacen que el inicio de un nuevo ensayo sea improbable en un futuro cercano^{2,3,6,23}. Dado que los beneficios potenciales de la profilaxis antibiótica precoz en la PAG-necrotizante queda en entredicho por los estudios disponibles, es imperativo que cada institución decida seguir o no usando los antibióticos profilácticos. En esta línea nosotros creemos que la recomendación nº 37 al respecto debe ser la mencionada al inicio del artículo: "No se recomienda la utilización de antibióticos profilácticos en las PAG con o sin necrosis pancreática. Nivel de Evidencia Ib. Grado de Recomendación A".

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maraví Poma E, Jiménez Urrea I, Gener Raxarch J, Zubía Olascoaga F, Pérez Mateo M, Casas Curto JD, et al. Recomendaciones de la 7.ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. *Med Intensiva*. 2005; 29:321-57.
2. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NS, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*. 2007;245:674-83.
3. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al; and The German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis (ASAP) Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126:997-1004.
4. Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LØ, Skreden K, Viste A. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:771-6.
5. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*. Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2003.
6. Maraví-Poma E, Gener J, Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Domínguez-Muñoz JE and Spanish Group for the Study of Septic Complications in Severe Acute Pancreatitis. 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.
7. 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;5:113-8.
8. 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.
9. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet*. 1995;346:663-7.
10. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg*. 1997;132:487-92.
11. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas*. 2003;27:79-83.
12. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13:198-201.
13. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotika bei nekrotisierender Pankreatitis. Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122:356-61.
14. Gloor B, Müller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg*. 2001;136:592-6.
15. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:208-13.
16. Maraví-Poma E, Martínez Segura JM, Lander Azcona A. Pancreatitis aguda desde la perspectiva de la Medicina Intensiva y Crítica. Antibioterapia profiláctica: argumentos a favor. *Med Intensiva*. 2003;27:101-9.
17. Sierra Camerino R. ¿Antibioterapia profiláctica en la pancreatitis aguda grave? *Med Intensiva*. 2003;27:110-7.
18. Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition*. 2002;18:259-62.
19. Targarona Modena J, Barreda Cevalco L, Arroyo C, Orellana A, Portanova M. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreatol*. 2006;6:58-64.
20. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18:CD002941.
21. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43:291-300.
22. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:104-10.
23. Werner J, Hartwig W, Büchler MW. Antibiotic prophylaxis: an ongoing controversy in the treatment of severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:667-72.