



**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**  
**FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA**  
**TRABALLO FIN DE GRAO MEDICINA**

**Título do TFG:** Impacto de la antibioterapia en el manejo de la necrosis pancreática infectada: Revisión sistemática y meta-análisis

**Autora:** Sánchez Corredoira, Eva

**Titor/a:** Domínguez Muñoz, Juan Enrique

**Cotitor/a:** De la Iglesia García, Daniel

Departamento: Digestivo – CHUS.

**Curso académico:** 2019/20

Convocatoria: Xuño

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de la necrosis pancreática infectada ha evolucionado a lo largo de los años. Desde técnicas iniciales como la necrosectomía abierta hasta la utilización de drenajes. Debido a la dificultad en la realización de la técnica o a que muchos pacientes no son capaces de soportar técnicas quirúrgicas por su estado, el tratamiento ha evolucionado hacia estrategias menos invasivas. En la actualidad, existe consenso sobre que el mejor abordaje de las necrosis pancreáticas infectadas es mediante el step up approach, que consiste en la realización de distintos procedimientos terapéuticos de forma escalonada en el manejo de esta patología. Es decir, empleando de forma inicial técnicas mínimamente invasivas hasta acabar en la realización de intervenciones quirúrgicas, dependiendo de la necesidad de cada paciente.

Sin embargo, no se ha evaluado de forma sistemática cuantos pacientes con necrosis pancreática infectada responden al tratamiento antibiótico sistémico, sin necesidad de realización de terapéutica endoscópica/percutánea.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar mediante una revisión sistemática y meta análisis el efecto de la antibioterapia sistémica como primer escalón en la necrosis pancreática infectada.

**Material y métodos:** Se ha revisado la base de datos de Medline buscando estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto de la antibioterapia sistémica en la necrosis pancreática infectada. Se definió necrosis pancreática infectada según la Clasificación de Atlanta Modificada.

**Resultados:** Se han incluido un total de 8 estudios en el análisis cualitativo y 6 estudios en análisis cuantitativo. La tasa de respuesta a la antibioterapia sistémica en pacientes con necrosis pancreática infectada fue del 55% (23% al 84 %) con una heterogeneidad entre los estudios elevada ( $I_2 = 98,2\%$ ).

**Conclusiones:** Hasta un 55% de los pacientes con necrosis pancreática infectada podrían responder a la antibioterapia sistémica como único escalón. Sin embargo, se ha evidenciado una elevada heterogeneidad entre los estudios por lo que serían necesarios estudios más homogéneos para poder esclarecer de forma exacta el papel que ejerce la antibioterapia de manera exclusiva en el manejo de la necrosis pancreática infectada.

Siendo la antibioterapia un primer escalón que facilita la resolución del cuadro.

**Palabras clave:** Infección, antibioterapia, pancreatitis aguda.

## RESUMO

**Introdución:** O tratamento da necrose pancreática infectada evolucionou ao longo dos anos. Dende técnicas iniciais como a necrosectomía aberta ata a utilización de drenaxes. Debido á dificultade na realización da técnica ou a que moitos pacientes non son capaces de soportar técnicas quirúrxicas polo seu estado, o tratamento evolucionou ata estratexias menos invasivas. Na actualidade, existe consenso sobre que o mejor abordaxe das necroses pancreáticas infectadas é mediante o step up approach, que consiste na realización de distintos procedementos terapéuticos de forma escalonada no manexo de esta patoloxía. É dicir, empregando de forma inicial técnicas mínimamente invasivas ata acabar coa realización de intervencións quirúrxicas, dependendo da necesidade de cada paciente.

Sen embargo, non se evaluou de maneira sistemática cantos pacientes con necrose pancreática infectada responden ao tratamento antibiótico sistémico, sin necesidade da realización de terapéutica endoscópica/percutánea.

Polo tanto, o obxectivo deste traballo foi avaliar cunha revisión sistemática o efecto da antibioterapia na infección da necrose pancreática infectada.

**Material e métodos:** Revisouse a base de datos Medline na procura de estudos de cohortes e ensallos clínicos aleatorizados que evaluasen o efecto da antibioterapia sistémica na necrose pancreática infectada. Estableceuse a definición de necrose pancreática infectada empregando a Clasificación de Atlanta Modificada.

**Resultados:** Incluíronse un total de 8 estudos no análise cualitativo e 6 estudos no análise cuantitativo. A taxa de resposta á antibioterapia sistémica en pacientes con necrose pancreática infectada foi do 55% (23% ao 84%) cunha heteroxeneidade entre estudos elevada ( $I_2 = 98,2\%$ ).

**Conclusións:** Hata un 55% dos pacientes con necrose pancreática infectada poderían responder á antibioterapia sistémica como único escalón. Non obstante, evidenciouse una elevada heteroxeneidad entre os estudos polo que serían necesarios estudos máis homoxéneos para aclarar con exactitude o papel que exerce a antibioterapia de maneira exclusiva no manexo da necrose pancreática infectada.

O tratamento antibiótico é un primeiro escalón que facilita a resolución do cadro.

**Palabras chave:** Infección, antibioterapia, páncreatite aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of infected pancreatic necrosis has evolved over the years. From initial techniques such as open necrosectomy to the use of drains. Due to the difficulty in performing the technique or that many patients are not able to withstand surgical techniques because of their condition, the treatment has evolved towards less invasive strategies. Currently, there is consensus that the best approach to infected pancreatic necrosis is through the step-up approach, which consists in the implementation of different therapeutic procedures in a phased manner in the management of this pathology. That is to say, initially employing minimally invasive techniques to the point of performing surgical interventions, depending on the each patient's need.

**Material and methods:** The Medline database has been reviewed for cohort studies and randomized clinical trials evaluating the effect of systemic antibiotic therapy on infected pancreatic necrosis. Infected pancreatic necrosis was defined according to the Modified Atlanta Classification.

**Results:** 8 studies have been included in the qualitative analysis and 6 studies in the quantitative analysis. The response rate to systemic antibiotic therapy in patients with infected pancreatic necrosis was 55% ( 23% to 84%) with high heterogeneity between studies ( $I_2 = 98,2\%$ ).

**Conclusions:** Up to 55% of patients with infected pancreatic necrosis could respond to systemic antibiotic therapy as the only step. However, a high heterogeneity between the studies has been evidenced, so that more homogeneous studies would be necessary to be able to clarify exactly the role that antibiotherapy exerts exclusively in the management of infected pancreatic necrosis.

Being antibiotherapy a first step that facilitates the resolution of the picture.

**Key words:** Infection, antibiotherapy, acute pancreatitis.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
	<i>1.1 ANATOMÍA.....</i>	<i>5</i>
	<i>1.2 HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA.....</i>	<i>5</i>
	<i>1.3 PANCREATITIS AGUDA.....</i>	<i>5</i>
	<i>1.4 CLÍNICA.....</i>	<i>8</i>
	<i>1.5 DIAGNÓSTICO.....</i>	<i>9</i>
	<i>1.6 EVOLUCIÓN.....</i>	<i>10</i>
	<i>1.7 COMPLICACIONES.....</i>	<i>11</i>
	<i>1.8 TRATAMIENTO.....</i>	<i>11</i>
<b>2.</b>	<b>CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
	<i>2.1 DISEÑO.....</i>	<i>17</i>
	<i>2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....</i>	<i>17</i>
	<i>2.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....</i>	<i>17</i>
	<i>2.4 EXTRACCIÓN DE DATOS.....</i>	<i>17</i>
	<i>2.5 ESTADÍSTICA.....</i>	<i>18</i>
	<i>2.6 RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS EXTRAÍDOS.....</i>	<i>18</i>
<b>3.</b>	<b>CAPÍTULO III: OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
	<i>4.1 RESULTADOS GENERALES.....</i>	<i>20</i>
	<i>4.2 DETALLES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....</i>	<i>21</i>
	<i>4.3 ESTUDIO E INTERPRETACIÓN DE DATOS DEL META-ANÁLISIS.....</i>	<i>25</i>
<b>5</b>	<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>33</b>

## 1. CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### 1.1 ANATOMÍA

El páncreas es una víscera abdominal localizada en el retroperitoneo superior por delante de la primera y segunda vértebras lumbares, detrás del estómago y rodeado por el marco duodenal. Anatómicamente se distinguen tres segmentos: cabeza, cuerpo y cola (esta última en íntimo contacto con el hilio esplénico)<sup>(1)</sup>. Además, presenta un sistema de múltiples ramificaciones que recogen la secreción pancreática desde los acinos hasta el conducto pancreático principal. El conducto principal o conducto De Wirsung recorre la glándula en su eje mayor desembocando en la papila mayor, en la segunda porción del duodenal. En algunos sujetos existe un segundo conducto, llamado conducto accesorio o de Santorini, que recorre la porción anterosuperior de la cabeza pancreática desembocando en la papila menor, ubicada habitualmente proximal a la papila mayor.

### 1.2 HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA

Se trata de una glándula mixta que presenta funciones a nivel digestivo, llevadas a cabo por la parte exocrina y funciones metabólicas, realizadas por la parte endocrina<sup>(1)</sup>.

El exocrino, está compuesto por los acinos pancreáticos. Representando un 98% de la glándula. Su función es la secreción enzimática, de agua y electrolitos.

El endocrino, compuesto por los islotes de Langerhans, representaría el 2% de la glándula y su función sería la producción de glucagón, insulina, somatostatina, VIP y polipéptido pancreático.

El páncreas secreta diariamente entre 1,5 y 3 litros de líquido alcalino isoosmótico (pH>8), con esta secreción se posibilita la digestión y posterior absorción de nutrientes.

### 1.3 PANCREATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda es el proceso inflamatorio agudo del páncreas que se produce por la liberación al espacio intersticial y activación de enzimas induciendo necrosis. Esto ocasiona una repercusión variable en los distintos tejidos locales y/o sistémicos<sup>(1)</sup>.

La incidencia en nuestro medio<sup>(2)</sup> se sitúa en torno a los 25-50 casos por cada 100.000 habitantes y año. Las formas leves representarían la mayoría de las pancreatitis con una incidencia cercana al 80% y presentando un curso autolimitado y una mortalidad que oscila un 4%<sup>(3)</sup>. Presentando una mortalidad en las formas graves cercana al 20%<sup>(2)</sup>.

#### 1.3.1 Fisiopatología y patogenia

El páncreas exocrino lleva a cabo la función de secretar las diferentes enzimas pancreáticas. Dichas enzimas son secretadas en forma de zimógenos, es decir, se secretan en forma de precursores inactivos que adquieren su activación mediante una serie de procesos bioquímicos<sup>(4,5)</sup>.

En una pancreatitis, de forma anormal, se activan dentro de la propia célula acinar unas cantidades pequeñas de tripsinógeno<sup>(6)</sup>.

Como consecuencia de este proceso, se desencadena la activación de diferentes enzimas pancreáticos dentro de la propia glándula. Generándose así el inicio de la propia auto-digestión pancreática y un estado de inflamación<sup>(5,6)</sup>. Paralelamente a todo este proceso, los mecanismos reguladores y de control se verían sobrepasados, resultando ineficaces.

En las pancreatitis agudas graves y moderadamente graves existen dos periodos evolutivos claramente diferenciados pero que comparten un mismo denominador común, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SIRS<sup>(4,5)</sup>.

Durante la primera semana aproximadamente el SIRS mantenido puede provocar el fallo multiorgánico sin existir evidencia de infección, mientras que en una segunda fase que se inicia a partir de los 7-10 días, predominan las complicaciones infecciosas, siendo el estadio final el fracaso multiorgánico <sup>(4)</sup>.

En la pancreatitis la secreción enzimática normal del páncreas está modificada.

La pancreatitis aguda se iniciaría con la conversión del tripsinógeno en tripsina y los mecanismos fisiológicos de eliminación de tripsina activa se vean desbordados debido al exceso de cantidad que se secreta <sup>(5)</sup>.

La tripsina lleva a cabo la función de catalizar la conversión de pro-enzimas en enzimas activos. Activando también el sistema del complemento y la cinina.

Estas enzimas activas provocan por un lado la autodigestión pancreática y por otro la liberación de más enzimas activas <sup>(5,7)</sup>. En estas condiciones los mecanismos compensadores de dicha activación se verían alterados siendo ineficaces en la regulación del proceso.

En consecuencia, se genera una respuesta inflamatoria que dependiendo de la intensidad puede evolucionar a respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y disfunción orgánica, con el consiguiente aumento de morbimortalidad<sup>(5)</sup>.

Las liberaciones masivas de CK y otros mediadores proinflamatorios puede generar una serie de complicaciones generales como <sup>(5)</sup>:

-Fiebre

-Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) -Derrames pleurales

-Insuficiencia renal

-Shock circulatorio

-Depresión miocárdica

-Complicaciones metabólicas: Hipocalcemia, hiperlipidemia, hiper/hipoglucemia, hipomagnasemia.

En la evolución de la pancreatitis aguda se puede producir una infección del tejido pancreático por vía hematógena o translocación bacteriana <sup>(8)</sup>. Dicha infección, como se ha dicho anteriormente, sería la principal condicionante del fallo multiorgánico tardío <sup>(4)</sup>.

### **1.3.2 Etiología.**

#### **Litiasis Biliar**

La etiología principal de esta entidad y en el paciente adulto sería la litiasis biliar que representa un 40% de todas las pancreatitis agudas y es más frecuente en el sexo femenino. Esto se produce a causa de que la incidencia de la coledocolitiasis es mayor en este género femenino<sup>(6)</sup>.

Además, tenemos que tener en cuenta su relación con la obesidad, propiciando un aumento de dicha patología debido al incremento de la población obesa.

Existen diferentes teorías que le darían una explicación fisiopatológica. Las teorías fueron propuestas por Eugene L. Opie, una de ellas consistiría en la pancreatitis aguda sería ocasionada por el reflujo biliar que provocaría la obstrucción generada por esa litiasis en la papila<sup>(9)</sup>. La otra teoría, consistiría en que la propia ectasia que el cálculo genera sería responsable del cuadro clínico sin precisar la existencia del reflujo biliar <sup>(9,10)</sup>.

### **Alcohol**

La segunda causa más frecuente es el consumo de alcohol representando un 30% del total. Ocurre principalmente en individuos que realizan grandes consumos de alcohol en periodos prolongados de tiempo <sup>(11)</sup>. Se produce con mayor frecuencia en varones. Aunque no todo paciente alcohólico desarrollará pancreatitis aguda, esta se produciría en torno a un 5% de este colectivo. Evidenciándose por tanto la influencia de otros factores, como la predisposición genética, por ejemplo, para su desarrollo.

### **Alteraciones metabólicas**

También existen causas metabólicas que pueden desencadenar la pancreatitis aguda.

La hipertrigliceridemia, tanto genética como adquirida, puede ser la responsable de dicho cuadro<sup>(6)</sup>. También podría estar relacionado con alteraciones del metabolismo del calcio, aunque la prevalencia de pancreatitis aguda secundaria a una hipercalcemia tiene una baja incidencia<sup>(10)</sup>.

### **Fármacos**

La causa medicamentosa posee una incidencia baja, menos de un 5%. Se puede producir por diferentes mecanismos lo que dificulta la clara asociación entre el fármaco y la entidad clínica en numerosos casos. No obstante, hay una serie de fármacos en los que se ha establecido una fuerte asociación causal <sup>(12)</sup>. La azatioprina, simvastatina, las tetraciclinas y el ácido valproico podrían ser citados como ejemplos.

### **Variaciones genéticas**

El desarrollo de la pancreatitis aguda puede estar condicionado por distintas alteraciones genéticas, destacando en el estudio de estas variaciones 3 de ellas.

Episodios recurrentes de pancreatitis pueden estar en relación con una mutación en el gen del tripsinógeno catiónico (PRSS1), esta mutación tiene una herencia autosómica dominante<sup>(13)</sup>

La mutación del SPINK1<sup>(14)</sup>, aumentaría la posibilidad de padecer pancreatitis aguda ocasionado por la pérdida de inhibición de la tripsina que ocurre en esta mutación.

Por último, se destacaría la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el cual también se asocia con un aumento de la incidencia de la pancreatitis aguda <sup>(14)</sup>.

### **Variaciones anatómicas**

La literatura destaca dos variaciones anatómicas relacionadas con el desarrollo de pancreatitis aguda: El páncreas divisum y la disfunción del esfínter de Oddi <sup>(15)</sup>.

### **Daño del conducto pancreático**

Existen diversas causas que pueden ocasionar un daño en el conducto pancreático propiciando de esta manera aparición de la pancreatitis aguda. Podría ser consecuencia de la iatrogenia producida por la realización de una CPRE <sup>(16)</sup>, por la isquemia pancreática secundaria a una intervención quirúrgica o por un traumatismo abdominal de muchas posibles etiologías.

### **Causa infecciosas**

Podríamos encontrar como causantes de dicha patología a virus, bacterias, hongos y parásitos<sup>(17)</sup>.

### **Causa idiopática**

La pancreatitis puede ser debida a numerosos factores ocasionando que aproximadamente un 15% de casos quedan etiquetados de causa idiopática<sup>(18)</sup>. Detectando en un gran porcentaje de estos casos la presencia de microlitiasis<sup>(19,20)</sup>.

### **Etiología en la población pediátrica**

En la población pediátrica a diferencia de la población adulta, cobran mayor relevancia otras entidades en la etiología de la pancreatitis aguda<sup>(21)</sup>:

- Etiología traumática (asociada después de un procedimiento de colangiopancreatografía endoscópica retrógrada en un porcentaje de casos o con golpes), que supone un 20%.

- Causas infecciosas, especialmente de virus, un porcentaje de un 15%.

- Fármacos: dentro de los fármacos o toxinas que podrían causar una pancreatitis aguda en niños, el ácido valproico es el más frecuente.

- Causas hereditarias: podría encontrarse asociada a una obstrucción de la vía biliar (causa congénita o adquirida), diferentes mutaciones (ejemplo: mutación en el gen del tripsinógeno catiónico).

- Enfermedades sistémicas: podría darse en el caso de la fibrosis quística o del Lupus Eritematoso Sistémico,

- Causa metabólica: hipertrigliceridemias, hipercalcemia o déficit de 1-alfa antitripsina

- Causa idiopática: de todas las causas, las que más peso epidemiológico tiene sería la idiopática con un porcentaje entre 20 y 30% de los casos.

### **1.3.3 Clasificación**

Las bases para la clasificación de la pancreatitis aguda fueron establecidas en el consenso de Atlanta de 1992<sup>(22)</sup>. No obstante, fue necesaria una revisión propiciada por la evolución de la medicina y la necesidad de aclarar ciertos conceptos considerados como confusos.

En 2012 se realizó la revisión de los Criterios de Atlanta. Gracias a esta revisión es realizada una evaluación de la clínica con una mayor precisión. Una mejoría en relación con la precisión de la terminología. Se establecen 3 categorías de gravedad y una definición de la morfología de las colecciones que surgen como complicaciones tanto pancreáticas como peripancreáticas.

Pudiendo así clasificar las pancreatitis en:

- Leves: Ausencia de fallo orgánico y complicaciones locales.

- Moderadas: Pertencerían a este grupo aquellas pancreatitis que tuvieran o bien complicaciones locales o fallo orgánico transitorio (resolución en menos de 48 horas)

- Graves: En este subgrupo veríamos aquellas con fallo orgánico persistente (mayor de 48 horas)

## **1.4 CLÍNICA**

El dolor abdominal es el síntoma principal y más característico. Es un dolor muy intenso de localización epigástrica que se irradia hacia ambos hipocondrios y llega a la vejiga distal. Se acompaña de náuseas y vómitos. Generalmente la ingesta incrementa el dolor e incita el vómito<sup>(23)</sup>.

El paciente también puede presentar otras manifestaciones a nivel digestivo como distensión abdominal provocada por la hipomotilidad gástrica e intestinal (íleo paralítico)<sup>(23)</sup>.

Algunos pacientes presentarán ya al inicio manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con fiebre, taquicardia y taquipnea.

A partir de la segunda-tercera semana de evolución y especialmente en las pancreatitis agudas moderadamente graves y gravemente graves, la presencia de fiebre nos debe obligar a descartar una infección nosocomial o una infección de la necrosis pancreática.

Ocasionalmente podemos encontrar una coloración azulada perihumbilical que se denomina signo de Cullen, o una coloración azuloso-rojizo-violáceo en los flancos denominado signo de Grey-Turner. Ambos son signos de mal pronóstico que se producen en la pancreatitis necrotizante grave <sup>(24)</sup>.

## 1.5 DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la pancreatitis aguda requiere de la presencia de al menos 2 de los 3 criterios siguientes <sup>(24)</sup>:

- 1- Dolor epigástrico de característica típica.
- 2- Elevación tres veces en el límite superior de la normalidad de amilasa y/o lipasa.
- 3- Estudio de imagen (Eco o Tc) compatible.

### 1.5.1 De sospecha

Podríamos establecer un diagnóstico de sospecha si nos encontramos un paciente con una clínica compatible, pero dicho diagnóstico deberá ser confirmado con pruebas de laboratorio o de imagen.

### 1.5.2 Pruebas de laboratorio

En las pruebas de laboratorio es oportuno la evaluación de datos aportados por un hemograma y bioquímica. Es necesario conocer los valores de las enzimas amilasa y lipasa, de la función renal, el calcio, sodio, potasio, glucosa y enzimas hepáticas <sup>(25)</sup>.

Con estas pruebas podríamos destacar los siguientes datos analíticos:

- Hemoconcentración e hipernatremia, debido al aumento de líquido en el tercer espacio.
- Leucocitos como fenómeno reactivo.
- Hipocalcemia.

-Posible aumento de la bilirrubina y/o transaminasas debido a su estrecha relación anatómica con el hígado la inflamación del páncreas puede comprometer el drenaje de la bilis.

- Elevación muy marcada de la lipasa y amilasa. No se ha establecido un rango exacto a partir del cual poder establecer un diagnóstico inequívoco de pancreatitis aguda, como se ha dicho anteriormente, se considerará a partir de tres veces el límite superior de la normalidad.

El aumento de la amilasa sérica no es proporcional a la gravedad del cuadro y tener una amilasa normal tampoco nos lo descartaría. Se eleva antes que la lipasa, a las 2 horas desde el inicio del cuadro ya podría empezar a elevarse, pero su duración en sangre es menos debido a que tiene un mayor aclaramiento <sup>(25)</sup>. Su sensibilidad es inferior a la de la lipasa (83%) y su especificidad también (81%). Esto es debido a que la amilasa se eleva también en otras causas como patología de la glándula salivar, quemaduras, insuficiencia renal, patología biliar, isquemia intestinal...

Por lo que, si está disponible, debido a su sensibilidad y especificidad superior debería usarse la lipasa. Posee un aclaramiento plasmático más lento que aumenta su duración con respecto a la amilasa, hasta 14 días. Pero se eleva tras el inicio del cuadro un poco más tarde, a las 4 horas ya puede comenzar a elevarse. Se recomienda por tanto el estudio conjunto de ambas enzimas.

Hay que tener en cuenta que en pacientes con hiperlipemias, los valores de estas enzimas pueden mantenerse normales, obligando la realización de otras pruebas diagnósticas.

### 1.5.3 Pruebas de imagen

Cuando los estudios de laboratorio y la clínica no son concluyentes debemos solicitar pruebas de imagen <sup>(25,26)</sup>.

La ecografía suele ser el estudio inicial. Es útil en el diagnóstico etiológico ya que permite la visualización de la vesícula y vía biliar. Además, en una pancreatitis aguda podríamos ver el páncreas aumentado de tamaño con cambios en su forma y ecogenicidad <sup>(25,26)</sup>. A pesar de la fácil accesibilidad y bajo coste de la ecografía, el tac con contraste es la técnica de imagen de elección en el manejo de la pancreatitis aguda. Pero debido a razones de coste, radiación y baja sensibilidad para evaluar el sistema biliar, sólo se utiliza en caso de duda diagnóstica. No está indicado realizarlo en las primeras 48 horas desde el diagnóstico por la baja sensibilidad para detectar complicaciones locales y la extensión de la necrosis. Con la radiografía de tórax valoraríamos patología pulmonar asociada al cuadro ya citada anteriormente, como las atelectasias o el derrame pleural <sup>(24,25)</sup>.

El uso de la resonancia magnética se emplea en casos de complicaciones locales como necrosis infectada o sospecha de disrupción del conducto De Wirsung.

Algunas secuencias colangiográficas obtenidas por resonancia magnética nuclear presentan una elevada sensibilidad para detectar coledocolitiasis.

Además, debemos tener en cuenta las entidades con las que hay que hacer un diagnóstico diferencial <sup>(24)</sup>.

- 1- Perforación de víscera hueca.
- 2- Colecistitis aguda y cólico biliar
- 3- Obstrucción intestinal aguda
- 4- Oclusión vascular mesentérica
- 5- Cólico renal
- 6- Infarto de cara inferior
- 7- Aneurisma aórtico
- 8- Conjuntivopatías con vasculitis
- 9- Neumonía
- 10- Cetoacidosis diabética

## 1.6 EVOLUCIÓN

Tenemos una serie de indicadores predictivos para determinar la evolución y el pronóstico de la pancreatitis aguda.

Los criterios radiológicos de Baltazar, los criterios de APACHE II, la clasificación de BISAP o los criterios de Ransom. Estos criterios evalúan una serie de parámetros al ingreso y a las 48 horas

Al ingreso:

- Leucocitos
- LDH
- Edad
- Glucosa
- AST (GOT)

A las 48 horas:

- Descenso del hematocrito mayor del 10%
- Aumento del BUN > 5ml/dl
- Albúmina < 3,2 g/Dl
- Déficit de líquidos de > 4l

- Insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> <60mmHg)
- Calcio <8mg/dl
- Déficit de bases de > 4mEq/l

Pero existen además otros criterios pronósticos que debemos que tener en cuenta:

- Edad >55, comorbilidades u obesidad.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: definido por la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Temperatura > 38°C o <36°C, Frecuencia cardíaca > 90 lpm, frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg, recuento leucocítico >12000 o < 4000 o >10% de neutrófilos inmaduros.
- Proteína C reactiva > 150 o creatinina >1,8 medidas tras 48horas del ingreso.
- Necrosis pancreática o peripancreática.
- Hemoconcentración >44%.

## 1.7 COMPLICACIONES

La pancreatitis aguda puede provocar una serie de complicaciones que clasificamos en dos tipos: Complicaciones locales y complicaciones sistémicas <sup>(27)</sup>.

### 1.7.1 Complicaciones sistémicas

Dentro de las complicaciones sistémicas, destacan las alteraciones a nivel pulmonar, cardiovascular, hematológica, renal y metabólica <sup>(24,27)</sup>.

### 1.7.2 Complicaciones locales

Dentro de las complicaciones locales pancreáticas destacan: colecciones líquidas agudas, pseudoquiste pancreático, colección necrótica aguda y necrosis pancreática organizada. A nivel extrapancreático destacan fenómenos tromboticos en el eje esplánico, pseudoaneurismas, inflamación de órganos vecinos por contigüidad (colitis), ascitis...

Necrosis: Definiríamos esta complicación como una o varias áreas pancreáticas que de forma focal o de forma difusa de parénquima pancreático no viable. Se puede dar en un 20% de los casos de pancreatitis agudas<sup>(27)</sup>.

En función del tiempo de evolución, si es superior o inferior a cuatro semanas, se diferencia la colección aguda necrótica formada antes de cuatro semanas (se forma de manera precoz y carece de pared que la delimite).

La necrosis encapsulada (Walled-off necrosis), formada después de cuatro semanas, en la cual el líquido y tejido necrótico posee una pared bien definida. Atendiendo a la localización de la necrosis puede ser pancreática o extrapancreática, cuando la necrosis está en grasa peripancreática y en el tejido conectivo linfograso.

En las primeras semanas de la evolución las necrosis pueden infectarse entre un 20-50% de los casos <sup>(27)</sup>. La infección de la necrosis pancreática es el factor mas importante en el curso, manejo y pronóstico de estos pacientes <sup>(8)</sup>.

## 1.8 TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con clínica de pancreatitis aguda debe hacerse de forma hospitalaria.

Cercano a un 90% del total de los casos, el cuadro se resolvería en torno a los 7-10 días desde su inicio<sup>(28)</sup>. Un diagnóstico acertado y un buen manejo de los factores de riesgo son claves en la buena respuesta terapéutica.

### **1.8.1 Analgesia**

La analgesia debe ser pautada en todo paciente con pancreatitis aguda. El dolor es el síntoma más característico de este cuadro <sup>(23)</sup>.

Con respecto al tipo de analgesia que ha de ser pautada no hay evidencia científica clara a favor de un fármaco de forma particular. Entre los opioides no hay establecida tampoco diferencia significativa a favor o en contra de uno u otro.

Los pacientes que presenten resistencia a la analgesia por vía convencional, podrán recibir analgesia por otras vías como la epidural <sup>(6)</sup>.

Debemos evitar como medida analgésica el uso de antiinflamatorios no esteroideos debido a la gastropatía que pueden provocar en el paciente.

### **1.8.2 Fluidoterapia**

La fluidoterapia intensiva deberá ser llevada a cabo en las primeras 24 horas. Esta medida contribuye a mantener la estabilidad hemodinámica del paciente. La extravasación de líquido al espacio peritoneal, la vasodilatación y los vómitos provocan una situación de hipovolemia en el paciente. Por lo tanto, como objetivo se tiene la restauración del volumen sanguíneo circulante para favorecer la oxigenación tisular.

La fluidoterapia muy agresiva puede traer consigo repercusiones para el paciente como el compromiso respiratorio o el síndrome compartimental <sup>(6)</sup>. Por lo cual debemos de realizar una fluidoterapia adecuada para la situación hemodinámica de cada paciente.

La evidencia científica indica la preferencia del uso de una solución de Ringer Lactato <sup>(29)</sup> en comparación con el suero salino.

### **1.8.3 Nutrición**

Como medida general, se tendía al mantenimiento paciente en dieta absoluta durante un intervalo de 24 horas. No obstante, la reintroducción de la dieta de forma temprana está indicada por la evidencia científica<sup>(30)</sup>.

Se considera temprana la reintroducción de la dieta del paciente en las primeras 24 horas. Y se asociaría con una menor incidencia de fallo orgánico, tasa de infecciones y una menor mortalidad <sup>(30)</sup>.

Distintos estudios afirman que la principal fuente de infección resulta de la translocación bacteriana desde el intestino <sup>(8)</sup>. El aumento de permeabilidad intestinal se ve favorecido por la atrofia intestinal generada por la ausencia de dieta fisiológica. La motilidad intestinal disminuye tanto la translocación bacteriana como el sobrecrecimiento bacteriano <sup>(31,32)</sup>. Abalando también que el principal origen de la translocación bacteriana sea la luz intestinal, está la correlación con que bacterias como E.coli, pseudomonas, S. Aureus, klebsiella sean las principales causantes de dicha infección.

El factor de riesgo más importante en la mortalidad de la pancreatitis aguda es la infección<sup>(27)</sup>. Realizando por lo tanto una reintroducción de la nutrición temprana evitaremos en gran medida dicha translocación.

Además, el paciente, debido a esta patología se encuentra en un estado hipercatabólico, con un requerimiento de las necesidades energéticas aumentado. Por lo tanto, la nutrición cumpliría la función del aporte de necesidades energéticas para dicho paciente.

Siendo por tanto la nutrición entera, un método tanto para aportar calorías al paciente, como una estrategia terapéutica <sup>(4)</sup>.

La nutrición enteral está respaldada por la literatura científica llegándose a la evidencia de mejores beneficios en comparación con la nutrición parenteral<sup>(33,34,35)</sup>. Aportaría por tanto la

nutrición enteral menores tasas de infección, mortalidad y de complicaciones sépticas generales.

No obstante, la nutrición parenteral es necesaria cuando el paciente no tolere una nutrición enteral o cuyo objetivo calórico no sea conseguido mediante la nutrición enteral hasta las 72 horas de su inicio <sup>(6)</sup>.

### 1.8.4 Antibioterapia profiláctica

Se han realizado numerosos estudios para valorar el papel de la antibioterapia de forma profiláctica. Con dicha antibioterapia se pretendía impedir el desarrollo del factor de riesgo más importante en la mortalidad de la pancreatitis aguda <sup>(27)</sup>.

No obstante, la evidencia científica resultó en contra de realizar dicha profilaxis. No solamente no se consiguió el respaldo que evidenciara a favor de su uso. Sino que además la evidencia científica aportó datos en contra de su uso. Debido a la discordancia entre distintos estudios se establece como norma general el tratamiento antibiótico sólo debe usarse cuando hay fuerte sospecha clínica de necrosis infectada o sepsis comprobada <sup>(4)</sup> y no de forma profiláctica. La evidencia científica sobre la profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda se presenta en la Tabla 1

Estudios	Antibioterapia profiláctica	Mortalidad (disminución)	Infección/Otras complicaciones	Particularidades del estudio
Pederzoli et al <sup>(36)</sup>	Imipenem	No	Menor tasa	
Sanio et al <sup>(37)</sup>	Cefuroxima (14 días)	No	Menor tasa de complicaciones infecciosas	Necrosis pancreática inducida por alcohol
Delcenserie et al <sup>(38)</sup>	Ceftazidima, amikacina y metronidazol (10 días)	No		
Rokke et al <sup>(39)</sup>	Imipenem	No		No evidencia un descenso ni de la temporalidad, ni de la estancia hospitalaria o de incidencia de intervenciones quirúrgicas posteriores.
Schwarz et al <sup>(40)</sup>	Ofloxacin y metronidazol	No	Mejoría en relación con las complicaciones	
Issenmann et al <sup>(41)</sup>	Cirpofloxacino y metronidazol (14 días)	No	No muestra disminución	
Nordback et al <sup>(42)</sup>	Imipenem			Reducción de necesidad de tratamiento quirúrgico posterior
Dambrauskas et al <sup>(43)</sup>	Carbapenems	No	Bajada de la sepsis	Reducción de la necesidad de tratamiento

				quirúrgico posterior
--	--	--	--	----------------------

Tabla 1: Resumen evidencia científica antibioterapia profiláctica.

Por un lado, la literatura científica no acaba de definir los efectos beneficiosos de la profilaxis antibiótica. Incluso diferentes meta-análisis como el realizado por la Cochrane, en el grupo de Villatorio et al <sup>(44)</sup> o el del grupo Bai et al <sup>(45)</sup>, donde no se evidencia papel de la profilaxis antibiótica. Ambos meta-análisis no reflejan diferencias en relación a la disminución de la tasa de infección, necesidad de tratamiento quirúrgico o infecciones no pancreática con relación a la realización o no de profilaxis antibiótica.

Por otro lado, la literatura científica define efectos perjudiciales de la realización de la profilaxis antibiótica.

-El estudio realizado por el grupo Howard et al <sup>(46)</sup> objetivó cambios en la bacteriología de la infección de la necrosis.

- El trabajo científico que llevó a cabo el grupo de Isenmann et al <sup>(41)</sup> demostró un aumento de las resistencias al ciprofloxacino en relación con la profilaxis.

-Un estudio que se realizó en Suiza <sup>(47)</sup> demostró la presencia de organismos multirresistentes.

-El grupo de Jan et al <sup>(48)</sup> evidenció un aumento de la resistencia antibiótica, el 52% de los pacientes presentaron resistencia. Las resistencias más comunes fueron *Pseudomona aeruginosa* y *Staphulococcus epidermidis* resistente a la meticilina.

El grupo de Dellinger et al <sup>(49)</sup> objetivo un 63,63% de resistencia al meropenem.

Con la evidencia científica aportando datos perjudiciales propiciados por el uso de la antibioterapia profiláctica y sin poder evidenciar las ventajas que su uso podría suponer, se concluye la no recomendación del empleo de antibioterapia de manera profiláctica.

No obstante, en algunos textos se propone la posibilidad de realizar el planteamiento de la realización de la profilaxis antibiótica en países en vías de desarrollo con dificultades económicas, limitación de infraestructuras y/o atención sanitaria<sup>(50)</sup>. El estudio Bassi et al<sup>(51)</sup>, fue un estudio multicéntrico de 60 pacientes con 50% de necrosis. Se utilizó como antibiótico profiláctico la combinación de imipenem y perfloxacina durante 14 días, reflejando una disminución de la incidencia de infecciones por sepsis. Aunque el estudio Maravi-Poma et al<sup>(52)</sup> refleja una resistencia de un 27% con respecto al imipenem si se utiliza de forma profiláctica, los estudios Pederzoli et al <sup>(36)</sup> y Rooke et al <sup>(39)</sup> recomiendan su uso. Podría considerarse una alternativa en estos países, recomendándose su uso si hay un porcentaje de necrosis superior a un 30% durante 10 a 14 días con imipenem.

### 1.8.5 Profilaxis antifúngica

Con relación a la profilaxis antifúngica, existe una escasa literatura que aborde este tema. Debido a la no evidencia científica disponible no está recomendada.

Es prudente añadir que la aparición de infecciones por hongos está más relacionada con una terapia antibiótica de duración inadecuada (excesivamente larga) más que con la propia patología <sup>(53)</sup>.

### **1.8.6 Probióticos**

Ante la no evidencia científica a favor de la profilaxis, se ha seguido avanzando en el estudio encaminado hacia la prevención de la infección.

Inicialmente, se pensó que los probióticos tendrían un papel prometedor, y hubo algún estudio que avalaba su uso, en concreto uno en pacientes quirúrgicos<sup>(54)</sup>.

Pero la escasa evidencia científica a su favor acabó por no recomendar el uso de probióticos en estos pacientes. Estas recomendaciones en contra son apoyadas por distintos estudios, entre ellos un ensayo a doble ciego realizado en Holanda con 296 pacientes<sup>(55)</sup>. En este ensayo, se demostró un aumento de las tasas de mortalidad como resultado de la isquemia intestinal propiciada por los probióticos.

### **1.8.7 Manejo endoscópico**

A los procedimientos citados anteriormente habría que sumarle la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en caso de que el paciente presente una colangitis asociada<sup>(56)</sup>.

### **1.8.8 Tratamiento de las complicaciones**

Los pacientes que presenten fallo orgánico deberán ser trasladados a la UCI<sup>(6)</sup>. Para su monitorización y control.

Ante un paciente con pancreatitis aguda que, a las 72 horas del inicio de la clínica, presente empeoramiento de su estado o datos de sepsis está indicada la realización de un tac abdominal con contraste<sup>(6,25)</sup>. De esta manera se procederá a la valoración de las distintas complicaciones que pueden justificar el nuevo empeoramiento del paciente.

Dentro de estas complicaciones podemos encontrar colecciones líquidas, pseudoquistes o necrosis pancreática o peripancreática.

Cuando la necrosis pancreática es estéril, no requiere tratamiento a no ser que sea sintomática<sup>(6)</sup>.

El manejo de la necrosis pancreática infectada ha experimentado un avance a lo largo de los años.

Clásicamente, el manejo de la necrosis pancreática infectada ha sido llevado a cabo mediante técnicas quirúrgicas. Históricamente ha sido un tratamiento basado en la realización de una necrosectomía temprana abierta<sup>(39)</sup>.

El tratamiento quirúrgico ha ido evolucionando hacia técnicas menos agresivas. Inicialmente se elegía la pancreaticoduodenectomía como técnica de abordaje. Después se empezó a realizar la necrosectomía pancreática.

La evidencia científica ha ido demostrando que la intervención quirúrgica temprana no es recomendable. La temprana intervención se ve desfavorecida por la no demarcación de las áreas de necrosis<sup>(57)</sup>. Y se ha demostrado el aumento del riesgo hemorrágico en intervenciones tempranas<sup>(58)</sup>.

Además, se ha demostrado que la técnica tradicional de necrosectomía abierta quirúrgica tenía un respaldo científico de peores puntuaciones de insuficiencia orgánica en el postoperatorio inmediato<sup>(58)</sup>.

La evidencia ha ido avalando a favor de técnicas mínimamente invasivas, pasando por los buenos resultados proporcionados por una necrosectomía mínimamente invasiva<sup>(59)</sup> y cirugías menos drásticas como una laparotomía leve, desbridamientos y drenajes<sup>(60)</sup>.

Con relación al momento quirúrgico adecuado, inicialmente, el fallo multiorgánico estaba condicionado en la primera semana por la respuesta inflamatoria. Si sometemos al paciente en este momento a una intervención quirúrgica, aumentamos el estrés que tiene el sistema inmune del paciente. El retraso de la operación realizado un abordaje entre la tercera y cuarta semana

ha demostrado ser el momento óptimo de actuación<sup>(61)</sup>. Un retraso mayor no evidencia mejores resultados. Una mayor brevedad de actuación tampoco es recomendada debido a que la demarcación de las áreas necróticas aún no habría alcanzado su meseta<sup>(62)</sup>. Esta demarcación no solamente favorece la técnica quirúrgica, haciéndola más sencilla, sino que también se asocia con una menor tasa de complicaciones<sup>(62)</sup>. El riesgo de perforación intestinal y sangrado a medida que avanza la necrosis amurallada son menores<sup>(4)</sup>.

Se ha ido evolucionando buscando nuevos enfoques en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada. No todos los pacientes son candidatos a someterse a una cirugía. Además de la dificultad muchas veces que implica la propia técnica, necesitando cirujanos expertos o la dificultad anatómica que puede tener la necrosis en cada situación particular.

A medida que se ha ido avanzando en el estudio de esta dolencia, la evidencia científica se ha decantado a favor de técnicas cada vez menos invasivas. Actualmente el manejo de la necrosis pancreática infectada sigue un enfoque progresivo, el denominado “step up approach”<sup>(63)</sup>.

Se ha establecido este enfoque gracias al estudio holandés PANTER<sup>(63)</sup> que ha demostrado la superioridad del step up approach respecto al abordaje quirúrgico en relación con la mortalidad de los pacientes. Mediante este enfoque progresivo, se realiza un drenaje percutáneo por catéter de forma inicial. Contemplándose la posibilidad de realizar una necrosectomía si con el drenaje no fuera suficiente<sup>(64)</sup>. La realización de este drenaje puede ser por vía percutánea mediante guía tomográfica o mediante vía endoscópica<sup>(64)</sup>. No hay literatura disponible actualmente que demuestre la superioridad de una técnica de drenaje respecto de la otra en relación con la mortalidad. Sin embargo, la técnica endoscópica presenta una menor tasa de fistula pancreática y de estancia hospitalaria<sup>(65)</sup>.

No obstante, esta técnica también presenta complicaciones, por ello se empezó a buscar antibióticos de amplio espectro que fueran capaces de darnos unos resultados similares a los que nos puede proporcionar la cirugía. Esto fue gracias a la evidencia científica avalada por algunos estudios como al estudio clínico prospectivo Berger et al<sup>(61)</sup>. Donde se demuestra la relación entre la infección de la necrosis pancreática y la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, a día de hoy se desconoce que porcentaje de pacientes con necrosis pancreática infectada, pueden responder a la antibioterapia sistémica, sin necesidad de realización de técnicas de drenaje endoscópico o quirúrgico.

Por lo tanto el objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar de forma sistemática la proporción de pacientes que responden a la antibioterapia sistémica sin necesidad de realización de técnicas de drenaje. Evitando de esta forma posibles complicaciones o dificultades asociadas al uso de drenajes. Algunas localizaciones no son accesibles a los mismos y la realización de esta técnica requiere de cierta experiencia profesional<sup>(64)</sup>. Por tanto, el hecho de establecer el papel de la antibioterapia de manera exclusiva podría solventar dichas complicaciones.

## 2. CAPÍTULO 2: MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 DISEÑO

Revisión sistemática y meta-análisis de estudios publicados sobre el papel de la antibioterapia en la infección de la necrosis pancreática.

### 2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda fue efectuada entre diciembre del 2019 y enero del 2020. Estableciendo límites de idiomas, pero no límites de año de publicación de los artículos. Como idiomas, para esta revisión sólo fueron aceptados los artículos científicos publicados en inglés, francés y castellano. Como base de datos se utilizó Pubmed.

Los términos utilizados fueron:

- Antibiotherapy and necrosis and pancreatic: 4 artículos.
- Pharmacological interventions for necrosis pancreatic infected 20 artículos.
- Managing infected pancreatic necrosis: 19 artículos.
- Pancreatitis acute necrotizing and drug effects and treatment outcome: 113 artículos.
- Pancreatitis acute necrotizing and anti-bacterial agents and drug effects: 87 artículos.
- Antibiotics in acute pancreatitis: change of paradigm: 80 artículos.

Obteniéndose así un total de 323 artículos, a los que posteriormente se les haría una preselección inicial en función de los límites de idioma.

### 2.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Fueron seleccionados para esta revisión un total de 15 artículos científicos. Como criterio principal de búsqueda, los artículos que se pretendían revisar eran aquellos enfocados en manejo de la antibioterapia con intención curativa en el tratamiento de la infección de la necrosis pancreática. Por lo tanto, todos aquellos artículos científicos que abordaban el tema de la antibioterapia de manera profiláctica para evitar dicha infección no han sido incluidos en esta revisión. Se han excluido también aquellos artículos que trataban de la infección de la necrosis pancreática en los casos en los cuales se había dado una antibioterapia profiláctica. Del total de los 15 artículos seleccionados, se han eliminado de dicha selección aquellos artículos cuyo enfoque antibiótico se vea dirigido como una ayuda de las técnicas quirúrgicas y no como una terapia en si. Incluyendo los artículos en los que la antibioterapia no era efectiva y se pasaba a la cirugía como un segundo paso tras el fracaso de la técnica médica. Como total se han seleccionado 8 artículos científicos siguiendo estos criterios y sin límite de etiología de la población estudiada, el tratamiento antibiótico seleccionado o la etiología de la pancreatitis aguda. Esto es debido a que se pretende hacer una evaluación del impacto de la antibioterapia en la infección de la necrosis pancreática lo más general posible.

### 2.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

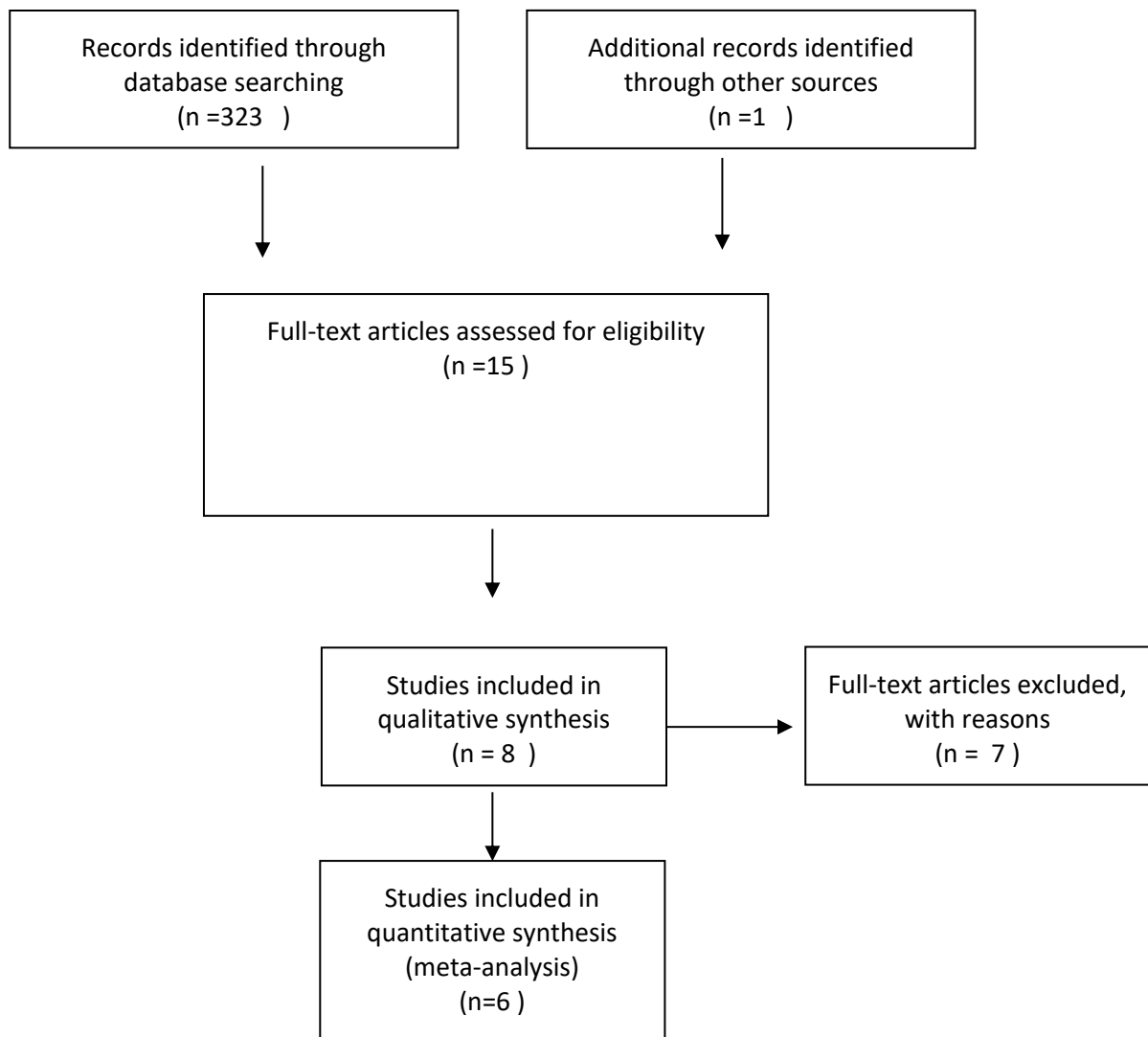
Los datos fueron obtenidos de los estudios extraídos a través de una búsqueda realizada en pubmed durante los meses de diciembre del 2019 y enero del 2020 siguiendo el método ya explicado anteriormente.

## 2.5 ESTADÍSTICA

A la hora del tratamiento de los datos para establecer las conclusiones debemos de tener en cuenta si los estudios son asumibles en su conjunto o si su heterogeneidad afectará al estudio global y combinado.

Para el análisis estadístico, el modelo fijo combinará los datos tomando como base que no existe heterogeneidad en los estudios. Observando en este caso por tanto que la heterogeneidad en los estudios no es asumible, pudiendo llevarnos a conclusiones erróneas, establecemos el método aleatorio para el análisis estadístico de los datos. Este modelo tiene en cuenta tanto la variabilidad intra estudio como entre los distintos estudios, resultando ser por lo tanto el más adecuado para esta situación.

## 2.6 RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS EXTRAÍDOS



### 3. CAPÍTULO III: OBJETIVOS

Actualmente se sigue un step up approach para el tratamiento de la necrosis infectada. Como primer escalón tendríamos el manejo de la antibioterapia sistémica, como segundo escalón el drenaje percutáneo y la antibioterapia local. Y como tercer y último escalón tendríamos la técnica quirúrgica, la necrosectomía.

**Objetivo principal:**

Tasa de respuesta al tratamiento antibiótico sistémico en pacientes con necrosis pancreática infectada.

**Objetivos secundarios:**

- 1- Determinar la mejora proporcionada por la antibioterapia en la contribución con la realización de la técnica quirúrgica.

## 4. CAPÍTULO IV: RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS GENERALES

La tabla 2 representa las características generales de los estudios de esta revisión.

Se incluyeron 8 estudios, con un total de 4563 pacientes.

Sólo hay un estudio que ha realizado de forma exclusiva su trabajo en pacientes del sexo femenino, el estudio realizado por el grupo de Ashley et al <sup>(66)</sup>.

Sólo hay un ensayo clínico que se ha realizado con animales de experimentación <sup>(64)</sup>.

Autor	Año	País	Diseño	Nº pacientes incluidos	Edad	Sexo	Método diagnóstico de la necrosis pancreática
Kai Mithöfer <sup>(67)</sup>	enero 1996	EEUU, Massachusetts, Boston.	Ensayo clínico realizado con animales de experimentación	219	No precisado	Roedores machos	Grado de elevación de la actividad del tripsinógeno.
Hjalmarc van Santvoort <sup>(68)</sup>	2004-2008	Holanda	Estudio multicéntrico prospectivo	639	No precisado	No precisado	-Tac abdominal con contraste -Biopsia con aspiración de aguja fina y cultivo
Stanley W. Ashley <sup>(66)</sup>	enero 1995-enero 2000	EEUU, Massachusetts, Boston.	Estudio prospectivo	1100	Rango de edad entre 20-86 años	Mujeres	-Tac abdominal con contraste -Biopsia con aspiración de aguja fina y cultivo
Markus W. Büchler <sup>(69)</sup>	enero 1994-junio 1999	Suiza	Estudio prospectivo	204	No precisado	No precisado	-Biopsia con aspiración de aguja fina y cultivo
Sandra van Brunschot <sup>(70)</sup>	septiembre 2011-enero 2015	19 hospitales Holandeses	Ensayo multicéntrico aleatorizado	418	No precisado	No precisado	

Pramod Kumar Garg <sup>(71)</sup>	1996-2000 2003-2006 2007-2008	New Delhi (India)	Estudio retrospectivo con base de datos adquirida de forma prospectiva	804	No precisado	No precisado	-Clínica de sepsis. -Tac abdominal con contraste -Biopsia con aspiración de aguja fina y cultivo
Adrián Cancio <sup>(8)</sup>	1996-2000	Chile	Estudio prospectivo	22	No precisado	No precisado	-Tac abdominal con contraste -Biopsia con aspiración de aguja fina y cultivo.
Jose Lariño-Noia <sup>(72)</sup>	enero 2015-diciembre 2018	España, Galicia, SDC.	Estudio retrospectivo	1158	No precisado	No precisado	-Tac abdominal

Tabla 2: Características generales.

La mitad de los estudios que se han seleccionado fueron hechos en Europa, uno de ellos, en concreto, fue realizado por el grupo gallego del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Este estudio, además es de los pocos que tienen carácter retrospectivo. La mayoría de los trabajos son estudios realizados de forma prospectiva.

Casi todos los estudios evalúan la infección de la necrosis pancreática con la misma metodología, la excepción sería el ensayo realizado en animales de experimentación.

En el grupo de Mithöfer et al<sup>(64)</sup> se les indujo a los roedores infección de la necrosis pancreática. Por lo tanto, para su confirmación, emplearon otra metodología.

#### 4.2 DETALLES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

##### **-Mithofer et al<sup>(67)</sup> (1996):**

Este estudio fue realizado en enero del año 1996, en Massachusetts (EEUU) y se emplearon 219 roedores macho.

- **Procedimiento:** A estos animales de experimentación se les indujo necrosis pancreática infectada mediante una infusión intraductal estandarizada de ácidos biliares y ceruleína hiperestimulada. Se reprodujeron los mismos cambios morfológicos que en humanos y con unos mismos cambios en el curso de bacteriología.  
Se hicieron 3 grupos equitativos en número. Cada grupo recibió un tratamiento diferente, el grupo 1 suero salino, el grupo 2 imipenem y el grupo 3 ciprofloxacino.
- **Resultados del estudio:** La **mortalidad temprana** entre los grupos resultó ser muy similar.  
Los datos de **supervivencia** fueron mejores en los grupos de imipenem y ciprofloxacino, en comparación con el grupo de control a medida que avanzaban los días.

- Particularidades del estudio: Se observó una evolución en la bacteriología causante de la infección.

Existe un predominio en los primeros días de un 75% en un espectro bacteriano polimicrobiano con E.coli, enterococcus y S. Aureus. Organismos comunes en la flora gastrointestinal.

El imipenem y el cirpofloxacino demostraron una disminución la prevalencia de la infección y la carga de la misma (tanto en número como en especies implicadas). Reduciendo también complicaciones asociadas a la infección, como la formación de abscesos. Los cuales muestran evolución del proceso de infección <sup>(70)</sup>. Además, el tamaño de los pseudoquistes que se produjeron con tratamiento antibiótico resultó menor.

En concreto, los roedores que fueron tratados con cirpofloxacino, a medida que avanzaban los días, aumentaban los cultivos para cocos gram positivos y bacterias anaerobias. Aunque estos microorganismos han demostrado tener una menor implicación en las complicaciones sépticas que siguen a la pancreatitis.

#### **-Van Santvoort et al<sup>(68)</sup> (2008):**

El siguiente estudio fue realizado en Holanda entre los años 2004 y 2008. Consiste en un estudio multicéntrico retrospectivo.

- Procedimiento: Se proporcionó antibioterapia sólo si había infección documentada en la necrosis pancreática. No se realizó profilaxis en ningún caso.

No todos los pacientes de este estudio presentaron infección de la necrosis pancreática. En este estudio un 62% recibió tratamiento conservador.

- Resultados del estudio:

Con relación a la necrosis infectada, 11 pacientes fueron los afectados, con una mortalidad de un 3%. No obstante, no todos los pacientes con necrosis infectada recibieron tratamiento antibiótico. Pero la mortalidad relativa a los pacientes que si recibieron antibioterapia fue de un 0%.

- Particularidades del estudio: Las técnicas quirúrgicas que se emplearon en este estudio, no difieren a favor de una u otra en cuanto a datos de mortalidad por la propia técnica. No obstante, en los drenajes por catéter podemos ver una tasa de fallo orgánico de un 17%, mientras que en las necrosectomías, la tasa de fallo orgánico se situó en torno al 31%.

Un tercio de los pacientes resolvió el cuadro mediante la descompresión y evacuación de la colección infectada a través de un catéter. Pero un 5% de los pacientes con necrosis infectada fue manejado sin ninguna intervención con éxito. Concluyendo la existencia de un subconjunto de pacientes en los cuales con el manejo de la antibioterapia llegamos a éxito. El tratamiento conservador en estos pacientes estuvo justificado por su excelente condición clínica.

#### **-Ashley et al<sup>(66)</sup> (2000):**

Este estudio fue realizado durante enero de 1995 y enero del 2000. Se llevó a cabo en Estados Unidos, en Massachusetts.

- Procedimiento: En este estudio se toma la infección como indicación quirúrgica.
- Resultados del estudio: Avala la existencia de un espectro de pacientes pueden ser manejados con éxito mediante la terapia conservadora sin aportar datos mucho más

concretos debido a que el planteamiento inicial de este estudio no estaba enfocado en el uso de la antibioterápico. A pesar de eso define la posibilidad de una gestión conservadora en un paciente clínicamente estable.

- Particularidades del estudio: En este estudio se tomaron como pacientes únicamente a mujeres.

**-Büchler et al<sup>(69)</sup> (1999):**

Este estudio fue realizado en Suiza entre enero de 1994 y junio de 1999. Consistió en un estudio prospectivo en el cual se dividió el manejo de la necrosis pancreática en función de la existencia o no existencia de infección.

- Procedimiento: Aquellos pacientes que no tenían infección, recibían un tratamiento conservador. Mientras que la infección era indicación de cirugía.
- Resultados del estudio: Como en otros estudios, se vio la existencia de un subgrupo de pacientes con necrosis infectada que fueron recuperados sin tratamiento quirúrgico. Los pacientes con necrosis infectada sin insuficiencia orgánica múltiple respondieron a tratamiento antibiótico sin necesidad de intervención.

**-Van Brunshot et al<sup>(70)</sup>(2015):**

Este estudio fue realizado en diversos hospitales holandeses entre septiembre del 2011 y enero del 2015. Consiste en un ensayo multicéntrico aleatorizado.

Este subconjunto de pacientes debería tener unas características de estabilidad mínimas (no explicadas) y una necrosis pancreática amurallada, es decir, que la infección se encuentre bien diferenciada.

- Procedimiento: Se realizó un ensayo con 4 antibióticos diferentes con la finalidad de posponer la operación en pacientes con sospecha de infección pancreática. En cada grupo, un paciente no necesitó de la intervención quirúrgica, alcanzando la resolución únicamente con la antibioterapia.
- Resultados del estudio: En este informe, se habla de un subgrupo de pacientes que padeciendo necrosis pancreática infectada se benefician de una antibioterapia y de cuidados de soporte sin ninguna intervención adicional. Sitúa este porcentaje en torno al 5%. Este subconjunto de pacientes debería tener unas características de estabilidad mínimas (no explicadas) y una necrosis pancreática amurallada, es decir, que la infección se encuentre bien diferenciada.
- Particularidades del estudio: Se postuló que esto podría haberse debido a la fistulización espontánea de a infección. Sin embargo, esto no se puede comprobar debido a que no fue realizada ninguna prueba de imagen que confirme esto. En este estudio no se define el subgrupo de pacientes que se beneficiaría de la antibioterapia de manera exclusiva. Avalando una vez más, el enfoque progresivo que se realiza en la infección de la necrosis pancreática.

**-Garg et al<sup>(71)</sup> (2006) :**

Este estudio fue realizado en la India. Fue iniciado en el año 1996 y acabado en el año 2006. Realizándose una toma de datos primero ente 1996 y el año 2000. Con un posterior análisis de los mismos entre el año 2003 y 2006. La finalidad de este estudio consistió en comparar la mortalidad de la necrosectomía abierta con el tratamiento conservador primario.

- Procedimiento: Una totalidad de 80 pacientes con necrosis pancreática infectada divididos en dos grupos: en el grupo 1 los pacientes se sometían a técnicas quirúrgicas

como medida terapéutica y en el grupo 2 los pacientes como medida terapéutica recibieron tratamiento conservador.

- Resultados del estudio: La mortalidad de los infectados por necrosis después del tratamiento conservador primario fue de un 29,6%. Como resultado vemos que un 76% de los pacientes pudieron evitar la cirugía.

En relación con los pacientes de grupo 1 que se sometieron a cirugía, falleció un 66%, como consecuencia de complicaciones postoperatorias o un empeoramiento de la insuficiencia orgánica.

Con respecto a los pacientes del grupo 2, que recibieron tratamiento conservador, murieron un 27,5%, la mayoría por fallo orgánico persistente.

A los 10 años, del total de los pacientes con infección de la necrosis pancreática infectada la supervivencia entre el tratamiento médico era de un 77% y las del tratamiento quirúrgico se situaba en un 46%. No obstante, como resultados se sacan una mortalidad comparable entre ambos tratamientos debido a que no hubo un resultado estadísticamente significativo, atribuido a un error de tipo 2.

### **Cancino et al<sup>(8)</sup> (2000):**

El siguiente estudio fue realizado por Servicio de Cirugía y Radiología, Hospital Regional, Concepción, Chile. Fue realizado siguiendo un protocolo prospectivo.

Su finalidad fue el análisis de los resultados del empleo del tratamiento antibiótico de forma exclusiva como medida terapéutica resolutoria en el manejo de pacientes con necrosis pancreática infectada.

- Procedimiento: Los pacientes fueron seleccionados con el requisito de no tener compromiso sistémico. La infección de la necrosis fue diagnosticada mediante TAC y PAAF. Se empleó principalmente el ciprofloxacino (una dosis entre 200-400mg cada 12 horas) y cefalosporinas de 3 (ceftriaxona y cefotaxima) de 4 generación (cefepime).
- Particularidades del estudio: Se llegó a la conclusión de que el antibiótico más efectivo era el ciprofloxacino, pero es importante tener en cuenta que en este estudio no se analizó el papel del imipenem. La duración de la antibioterapia no resultó muy clara. La duración fue de una media de 20 días (ningún paciente recibió menos de 15 días de antibioterapia).
- Resultados del estudio: Prácticamente un 94,7% de pacientes presentaban una respuesta antibiótica afebril y casi sin dolor a las 72 horas del inicio. La duración de la hospitalización tuvo una media de 39 días. Y no hubo mortalidad. El éxito se dio en un 86,4% de los pacientes (19 casos). Fallando el tratamiento en 3 pacientes. En este estudio el éxito fue considerado si el paciente presentaba una disminución de la fiebre y de la leucocitosis. La disminución o ausencia del dolor y la evidencia en el TAC de la regresión de las lesiones. Como fracaso se tendría en cuenta la ausencia de lo que implicase éxito o un agravamiento del estado del paciente que produjese un compromiso sistémico.

En resumen y como conclusión de este estudio, se observan evidencias de que existe un grupo de pacientes con necrosis pancreática infectada que no tienen fallos sistémicos y que pueden ser tratados con antibioterapia de forma conservadora.

**-Lariño- Noia et al (72) (2019):**

Este estudio realizado por el grupo gallego del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela se trató de un estudio de cohorte retrospectivo de centro único entre enero del 2015 y diciembre del 2018.

- Procedimiento: Partiendo de una totalidad de 1158 pacientes que habían padecido pancreatitis aguda, 110 de los mismos desarrollaron necrosis. De los 110, un 42,6% presentó infección de dicha necrosis. Analizando el enfoque progresivo en el tratamiento de la infección de la necrosis pancreática en un total de 48 pacientes. La infección fue comprobada mediante diferentes técnicas: la realización de cultivos, la aspiración por aguja fina guiada por EUS y la presencia de gas en el Tc abdominal con contraste. Una vez confirmada la infección se realizó antibioterapia sistémica de manera exclusiva en los 49 pacientes.
- Resultados del estudio: 19 de estos 49 pacientes, un 39,6% presentaron respuesta total a la antibioerapia administrada y no precisaron de ninguna otra estrategia terapéutica. Necesitaron del segundo escalón terapéutico (drenaje y antibioterapia local), un total de 20 pacientes. Un 45% (9 pacientes) respondió en el segundo escalón terapéutico y otro 45% (9 pacientes) precisó de la realización del tercer escalón terapéutico (necrosectomía). Por último, un 18,7% (2 pacientes) de estos pacientes fallecieron. El porcentaje de pacientes que falleció antes de las 4 semanas sin respuesta a la antibioterapia inicial que se aplicó a estos 48 pacientes fue de un 12,5%. Un total de 9 pacientes, por tanto, fallecieron en la UCI debido a fallo multiorgánico sin responder a tratamiento antibiótico y sin posibilidad de realización de cirugía.
- Particularidades de este estudio: El grupo de Lariño-Noia et al realizó como particularidad de su estudio una antibioterapia personalizada. En los pacientes que necesitaban un segundo escalón terapéutico se hacían cultivos con frecuencia para determinar la susceptibilidad antibiótica de la infección y adecuarla en cada caso. ya que los pacientes que precisaban un segundo escalón terapéutico. Menos de un quinto del total precisaron llegar al tercer escalón terapéutico. Evitando así realización de una necrosectomía pancreática gracias al empleo de la antibioterapia. Además, la antibioterapia local y el drenaje, el segundo escalón, evitaron la necrosectomía en la mitad de los pacientes que no respondieron a la antibioterapia sistémica.

#### **4.3 ESTUDIO E INTERPRETACIÓN DE DATOS DEL META-ANÁLISIS**

Este meta-análisis es realizado a partir de seis estudios primarios, que investigan la administración de un fármaco para la infección de la necrosis pancreática, a partir de los porcentajes de respuesta positiva dada en una serie de poblaciones de tamaño, geolocalización y en temporalización distinta

Se ha procedido a la toma de datos en referencia a la efectividad (o no) de un fármaco, en pacientes con la siguiente sintomatología: necrosis pancreática y derivar a partir de los estudios que se detallaran a continuación, la posibilidad de un tratamiento intervencionista o conservador.

En la siguiente tabla (designada como tabla 3) se establecen tres columnas, en lo que denominamos como muestreo. La primera de las columnas indica el estudio pertinente, mientras que la segunda y tercera, muestran la respuesta al fármaco y el número total de individuos respectivamente.

Estudio	Respuesta positiva	Total muestra
Mithofer et al (1996)	122	182
Van Santvoort et al (2011)	11	208
Ashley et al (2001)	26	30
Garg et al (2010)	40	80
Cancio et al (2002)	19	22
Lariño-Noia et al (2019)	19	48

Tabla 3: Respuesta al tratamiento antibiótico de los distintos estudios.

A partir de esta tabla como referencia, comenzaremos con el tratamiento de datos para su posterior estudio, análisis e interpretación en el meta-análisis.

Se procede al cálculo individualmente de cada estudio (tabla 4), trazando en cada caso, la proporción de la población muestreada que si responde positivamente al fármaco. Además, se calcula el intervalo de confianza para cada estudio, con un nivel de confianza standard del 95%, fundamental para las conclusiones del meta-análisis en el diagrama de árbol. Nos marcará los extremos de esos intervalos de confianza en cada uno de los estudios.

Estudio	Proporción (respuesta positiva)	Intervalo de confianza (NC:95%)
Mithofer et al (1996)	0.67033	0.596923 0.738082
Van Santvoort et al (2011)	0.052885	0.026692 0.092653
Ashley et al (2001)	0.866667	0.692782 0.962447
Garg et al (2010)	0.5	0.386048 0.613952
Cancio et al (2002)	0.863636	0.650878 0.979044
Lariño-Noia et al (2019)	0.395833	0.257699 0.547304

Tabla 4: Proporciones de respuestas positivas.

En esta tabla 4 ya podemos observar diferencias evidentes en las proporciones de respuesta positiva obtenida según los estudios, claramente superiores en los estudios del año 1996, y primeros años del siglo XX, mientras que las respuestas positivas han ido decreciendo en proporción de manera clara en los estudios de la segunda década, años 2010, 2011 y 2019, lo que nos podría dar una primera idea de la posible aparición de dos subgrupos diferenciados.

En la tercera de las columnas se establecen, como citamos anteriormente, los intervalos de confianza, que nos permiten aproximar entre que rango de valores, se encuentra el valor de proporción estadística calculado. Nos ofrece entre que valores entorno a este se encuentra un porcentaje significativo de la población. En este caso calculado con un nivel de confianza del 95%. Nos permitir conocer la precisión de la estimación del estudio.

Estudio	Proporción	Varianza	% pesos	
			fijo	aleatorio
Mithofer et al (1996)	0.67033	0.005479	31.849913	17.033973
Van Santvoort et al (2011)	0.052885	0.004796	36.387435	17.051931
Ashley et al (2001)	0.866667	0.032787	5.322862	16.345986
Garg et al (2010)	0.5	0.012422	14.048866	16.85362
Cancio et al (2002)	0.863636	0.044444	3.926702	16.068923

Tabla 5: Análisis de la variabilidad de los datos.

En la tabla 5, podemos destacar las medidas obtenidas para cada estudio del valor de la varianza (medida de dispersión) que refleja la variabilidad de los datos frente a un valor central, en este caso la proporción. Nos indicará y que nos indicará como es la homogeneidad intra-estudio. A mayor valor de la medida de dispersión, mayor variabilidad. En cambio, a menor valor, más homogeneidad.

Del tratamiento de datos observamos como la variabilidad es mayor en el caso de aquellos estudios con menor masa poblacional, con un número de datos inferior a 100 individuos, sin embargo, en los estudios 1 y 2 donde la muestra se aproxima a 200 individuos, se observa una variabilidad mejor y por lo tanto una muestra más homogénea. Esta diferencia observada en función del número de datos requeridos en cada estudio ofrece valores de peso (en el método fijo) realmente dispares, con dos altas contribuciones muy lejos de los porcentajes de los estudios 3 a 6.

#### 4.3.1 Modelo matemático aleatorio

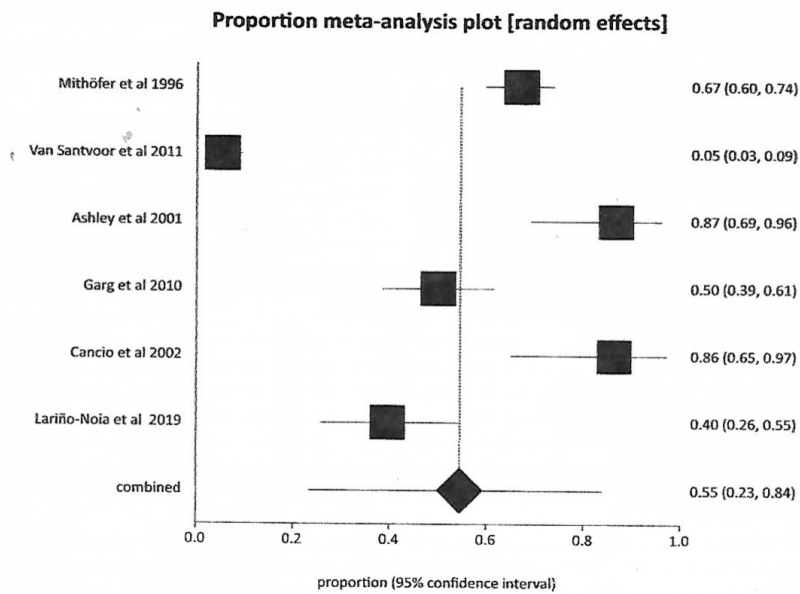
El modelo matemático necesario para el abordaje de este estudio es el modelo aleatorio. Esto es debido a distintos factores:

- La varianza entre los estudios es muy alta y varianza entre estudios muy alta y poco sujeta a homogeneidad entre estudios.
- La varianza intra-estudio demasiado elevada
- La heterogeneidad de que estas altas varianzas tanto intra-estudio, como entre-estudios, desaconsejan la combinación de los estudios primarios.

Así modificados los pesos relativos de cada uno de los estudios, a través del nuevo modelo matemático (tabla 5), se ha obtenido la proporción agrupada, utilizando el método de DerSimonian-Laird, obteniendo el valor, proporción agrupada = 0.545238. En este caso el intervalo de confianza nos da los siguientes extremos (0.233995, 0.837944).

Los datos calculados nos permiten analizar:

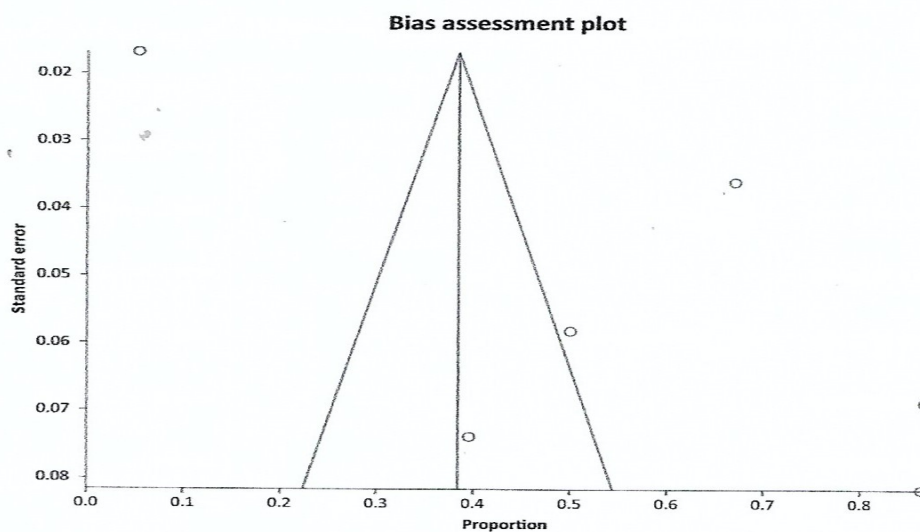
- La variación relativa del peso de los estudios primarios en el valor de proporción agrupada (combinada), dejando en esta ocasión repartidos tres de ellos por encima, y tres por debajo del valor agrupado. Por lo tanto vemos una varianza entre estudios demasiado alta para poder establecer estadísticamente resultados precisos.



### 4.3.2 Sesgo de publicación

Para finalizar el estudio desarrollado se valuarán brevemente los sesgos encontrados en este estudio.

Hay muchos sesgos a considerar en un meta-análisis, muchos de ellos no considerados, pero si deberíamos centrarnos en el sesgo de publicación. De las distintas formas para evaluarlo, el más usado es el método gráfico de Light y Pillemer, conocido como diagrama de embudo, en donde se realiza un gráfico usando los tamaños de efecto y los tamaños de muestra de cada estudio. En nuestro caso el diagrama de embudo se observa a continuación:



Los puntos deberían distribuirse en forma de embudo invertido, sin embargo, si existe un sesgo de publicación, los de menor tamaño muestral, de aquellos estudios de menor tamaño muestral solo se publicarían aquellos que encontrasen diferencias significativas entre los grupos, de forma que la nube de puntos se vería deformada como sucede en el gráfico que podemos ver.

La precisión de los resultados será mayor en los estudios de muestra más grande, con lo que estos deberían estar en la parte superior del embudo, dispersándose al disminuir el tamaño de muestra en los estudios primarios. Deberíamos ver por tanto un gráfico simétrico, por lo tanto, deberíamos pensar en un sesgo de publicación a la vista de nuestro diagrama de embudo.

Además del gráfico de embudo existen otras maneras para evaluar la existencia de sesgo de publicación, como la prueba de Begg, o la prueba de Egger, que se hace constar para nuestro caso con los valores calculados:

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = 0.066667  $P > 0.9999$  (low power)

Egger: bias = 12.494556 (95% CI = 1.041632 to 23.94748)  $P = 0.038$

Tomando como referencia la prueba de Egger, más específica que la de Begg, (poco fiable para el caso donde el número de estudios primarios es pequeño), en la prueba de Egger se traza una recta de regresión entre la precisión de los estudios y su efecto combinado. El valor de "p" para la regresión indicaría una presencia de sesgo para valores inferiores a 0,1. Observemos que en nuestro caso el valor obtenido es 0.0388, bastante inferior al valor asumible para evitar sesgo de publicación.

## 5 CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el análisis estadístico nos ha dado un porcentaje en torno al 55% de respuesta a la antibioterapia por parte de los pacientes como resultado principal. No obstante, debido a la heterogeneidad entre los estudios se ha obtenido una varianza demasiado alta.

Por lo tanto, debido a la heterogeneidad presentada por el tratamiento en conjunto de los estudios, no podemos concluir el papel que desempeña la antibioterapia en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada de forma exclusiva.

No obstante, se puede realizar un análisis individual de las conclusiones particulares de los estudios. Gracias a estas conclusiones podemos dar respuesta a nuestro objetivo secundario, puesto que la antibioterapia determina una serie de mejoras en beneficio de la técnica quirúrgica.

El estudio realizado por el grupo de Mithöfer et al<sup>(67)</sup> refleja con datos estadísticos como las causas que propician la muerte temprana en la infección de la necrosis pancreática están más relacionadas con trastornos sistémicos que con la propia infección de la necrosis. Reflejando como el porcentaje de muertes entre el grupo de control y los que recibían la antibioterapia eran prácticamente similares. Podemos, por tanto, ver el escaso papel que tienen los antibióticos en la mortalidad en las primeras 24 horas en la infección de la necrosis pancreática.

También queda reflejado por este grupo como el riesgo de infección no es el mismo en la evolución del proceso. La bacteriología experimenta una fluctuación con el paso de los días. Viendo como esta dolencia lejos de ser un continuo en el tiempo, presenta cambios tanto en el detonante de la mortalidad como en el riesgo de la infección en relación con la evolución del cuadro.

El equipo de Mithöfer et al<sup>(67)</sup> y el equipo de Van Santvoort<sup>(68)</sup> comparten como conclusión que el uso de la antibioterapia disminuye las complicaciones sistémicas y mejora la supervivencia.

No obstante, el grupo de Van Santvoort<sup>(68)</sup>, con su estudio aportó también los beneficios que la antibioterapia puede aportar al papel de la cirugía.

Mediante datos estadísticos, este estudio reflejó como una intervención quirúrgica más tardía, presenta una mejor tasa de respuesta y además un menor número de complicaciones. Gracias a la antibioterapia, podemos retrasar dicha intervención. Favoreciendo así una mejor demarcación de las áreas necróticas, lo que facilita la operación. Y pudiendo llevar al quirófano a pacientes hemodinámicamente más estables. Con un sistema inmune mejor preparado y mejor capacitados para tolerar la intervención quirúrgica. Concordando con estos resultados está el trabajo que realizó el grupo de Ashley et al<sup>(66)</sup>.

Además, también arroja aval estadístico a favor del empleo de técnicas mínimamente invasivas. Evitando así muchas complicaciones relacionadas con una intervención más agresiva.

Por lo tanto no sólo podemos considerar éxito el solventar la patología mediante el empleo exclusivo de antibioterapia. Sino que también tenemos que considerar como éxito el hecho de poder retrasar la intervención quirúrgica, en caso de ser necesaria, debida a la ayuda que aporta la antibioterapia.

Tenemos pacientes que no serían candidatos a la realización de una intervención quirúrgica por sus malas condiciones. Pacientes que necesitarían un retraso en la realización de la intervención quirúrgica porque en ese momento no son candidatos pero si lo serán en un futuro. O pacientes que por diferentes características de localización de la infección o de dificultad operatoria, resultaría más conveniente esperar a que se demarcaran las zonas infectadas o se

estudiara mejor como realizar la operación. Todos estos pacientes se verían beneficiados del empleo de la antibioterapia.

Pero además de todos estos beneficios, el equipo de Garg et al<sup>(71)</sup> establece con datos estadísticos como a largo plazo, existe una menor mortalidad entre los pacientes que no tuvieron que ser intervenidos de la infección de la necrosis pancreática en comparación con los que recibieron intervención quirúrgica. Valor matemático que el estudio atribuye a un error estadístico de tipo dos, pero que podría abrir una línea de investigación.

El grupo de Cancio et al<sup>(8)</sup> trabajó con un número reducido de pacientes, viendo como aquellos pacientes que no tienen fallos sistémicos y que padecen infección de la necrosis pancreática pueden ser tratados de forma exclusiva con antibioterapia. Estos resultados son concordantes con los que aportan los estudios que realizaron los grupos de Van Santvoort et al<sup>(68)</sup>, Van Brunschot et al<sup>(70)</sup>, Ashley et al<sup>(66)</sup>, Büchler et al<sup>(69)</sup>, Van Brunschot et al<sup>(70)</sup>. Todos estos estudios hablan de la existencia de un subconjunto de pacientes, que gracias a su excelente condición clínica pueden ser manejados exclusivamente con antibioterapia.

El grupo de Lariño-Noia et al<sup>(72)</sup> siguiendo con el escalonamiento en el tratamiento de la infección de la necrosis pancreática, aporta datos estadísticos en concordancia con estos estudios. Estableciendo más un enfoque de la individualización de la antibioterapia en función de los cultivos de cada paciente.

No realizando por tanto una antibioterapia genérica, sino una antibioterapia más controlada y más específica se evitaría infratratar o sobretatar la infección. Evitando así la resistencia bacteriana y la posibilidad de no estar realizando una correcta antibioterapia en el paciente. Este hecho solo ha sido tenido en cuenta por este equipo y por lo tanto el resto de estudios podrían haber infravalorado el papel de la antibioterapia al no realizarse de manera tan exacta.

Al querer combinar los estudios primarios para realizar el meta-análisis, deberíamos tener siempre presente las posibles causas de heterogeneidad.

Del total de los 6 estudios podemos resumir las siguientes variabilidades entre ellos:

- 1- Muestras con individuos variantes. Se presentan estudios de poblaciones que van desde los 22 individuos hasta más de 200.
- 2- Posibles diferencias en extractos sociales, entornos e historiales heterogéneos.
- 3- Muestras en un amplio intervalo temporal, con estudios en un rango superior a dos décadas.
- 4- Diferencias geográficas en los estudios utilizados.

Deberemos tener en cuenta, si los estudios serán asumibles en su conjunto o su heterogeneidad afectará al estudio global y combinado.

Por lo tanto, como ya he dicho con anterioridad, resulta inviable establecer de manera precisa el papel de la antibioterapia de manera exclusiva en el manejo de la necrosis pancreática infectada debido a la escasa literatura que hay disponible en la actualidad y la gran variabilidad que hay entre estudios. Estableciéndose un buen camino para posteriores investigaciones debido a la innovación y mejora que se presentaría.

## 6 CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

Como conclusiones de este trabajo podemos obtener:

El enfoque dinámico de esta patología en relación con la infección y el tipo de infección debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer la antibioterapia. Es decir, el riesgo de infección y el tipo de bacteriología no es igual en todo momento. Por lo tanto, la técnica antibiótica debería adaptarse a estas condiciones.

El papel llevado a cabo por la antibioterapia al inicio de esta dolencia es escaso. La mortalidad está más asociada con trastornos sistémicos que con la propia infección al inicio del cuadro. A lo largo de la temporalidad del cuadro, esto varía, y como ya se ha dicho, se debería tener en cuenta en relación con la antibioterapia.

El éxito de la antibioterapia no debería tenerse centrado solamente si de forma exclusiva lleva a la resolución del cuadro. Debería considerarse también como éxito un enfoque dirigido hacia la mejora en la realización de la técnica quirúrgica. Posibilita el retraso de la intervención favoreciendo que el paciente llegue hemodinámicamente más estable a la operación, favorece la demarcación de las áreas necróticas y posibilita el empleo de técnicas mínimamente invasivas. Demostrando así como la antibioterapia es un buen primer escalón terapéutico, aportando mejoras en el manejo de esta patología de forma ayudante.

No obstante, debido a la heterogeneidad de los estudios analizados tenemos que concluir que la tasa de respuesta a tratamiento antibiótico en solitario en la infección de la necrosis pancreática no se puede esclarecer de forma matemática.

La evidencia científica hasta el momento no define su papel en solitario. Serían necesarios estudios más homogéneos para poder establecer y evaluar de una forma más concreta el impacto que tiene la antibioterapia de forma exclusiva.

Serían necesarios estudios con:

- Una mejor relación temporal entre ellos.

- Poblaciones estudiadas más homogéneas en número de pacientes y en características individuales de los pacientes.

- Una pauta antibiótica más relacionada entre los distintos estudios y más acorde con las necesidades individuales de cada paciente. Es decir, deberían realizarse los estudios con una pauta antibiótica en función de los cultivos de cada paciente (como ya aportó el estudio de Lariño-Noia et al<sup>(72)</sup>).

De momento la evidencia respalda su uso, no con intención curativa en solitario, sino como primera barrera. Una barrera que interacciona con las otras favoreciendo y contribuyendo a un mejor y más fácil manejo de los siguientes métodos usados para la resolución de la infección de la necrosis pancreática.

## 7 CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA

- 1- Arenas G M, Arévalo M J, Rocha A J, Acosta C M. Aspectos embriológicos y morfológicos del páncreas. *Duazary*. 2005;2(2).
- 2- De la Torre Prados M, García Alcántara A, Soler García A, Fernández García I, Merino Vega J, Luque Fernández M. 74 *Med Intensiva* 2003;27(2):74-6 Presentación La pancreatitis aguda desde la perspectiva de la medicina intensiva y crítica. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias Hospital Universitario Virgen de la Victoria Málaga España. 2003
- 3- Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Webwe-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2797-805
- 4- Thomson J, van Dijk S, Brand M, van Santvoort H, Besselink M. *Managing Infected Pancreatic Necrosis*. 2018
- 5- Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14: 131-8.
- 6- De la Iglesia García D, Bastón-Rey I. Pancreatitis aguda. *Medicine Servicio de Aparato Digestivo Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela Santiago de Compostela La Coruña España*. 2009;:467-476
- 7- Saluja AK, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Frossard JL, Steer ML. Secretagogue-induced digestive enzyme activation and cell injury in rat pancreatic acini. *Am J Physiol*. 1999;276:G835-42
- 8- Cancino A, Torres O, Schwaner J. Tratamiento antibiótico de la pancreatitis aguda necrotizante infectada. *Rev Chilena de Cirugía*. 2002;54(6):600-604.
- 9- Opie E L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;121:27-43.
- 10- Kelly TR. Gallstone pancreatitis; pathophysiology. *Surgery* 1976;80:488-92.
- 11- Peery AF, Crockett SD, Barritt AS *et al*. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149: 1731-4
- 12- Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jul;95(7):1702-7
- 13- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145
- 14- Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013;144:1292-302.
- 15- Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML. Recurrent and relapsing pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):140-9
- 16- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1781-8.
- 17- Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13:356-71.

- 18- Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a metaanalysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23: 1136-43.
- 19- Liu CL, Lo CM, Chan JKF, Poon RTP, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(1):28–32.
- 20- Kim SB, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Small Gallstone Size and Delayed Cholecystectomy Increase the Risk of Recurrent Pancreatobiliary Complications After Resolved Acute Biliary Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017 Mar;62(3):777–83
- 21- ALARCÓN C, ÁVILA B M, TAJMUCH V. Acute pancreatitis in pediatric patients. *Revista Chilena de pediatría*. 2008;79(5).
- 22- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
- 23- Sánchez AC, García AJA. Pancreatitis aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(1):3-10.
- 24- Kasper D, Harrison. *Principios de medicina interna*. 19th ed. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
- 25- Fernández Castroagudín J, Iglesias Canlea J, Dominguez Muñoz J. Estratificación del riesgo: marcadores bioquímicos y escalas pronósticas en la pancreatitis aguda. *Medicina intensiva Servicio de Aparato Digestivo Hospital Clínico Universitario de Santiago Santiago de Compostela España*. 2003;27(2):93-100.
- 26- Castillo D. P. Pancreatitis aguda. *Cuadernos de Cirugía*. 2000;14(1):62-69.
- 27- Hervás-Molina A. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la pancreatitis aguda. *Unidad de gestión clínica de aparato digestivo Hospital universitario reina Sofía, Córdoba*. 2010;33(5).
- 28- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 17;375(20):1972–81.
- 29- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154: 1096-101.
- 30- Lariño-Noia J, Lindkvist B, Iglesias-García J, Seijo-Ríos S, Iglesias-Canle J, Domínguez-Muñoz JE, et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: A randomized open-label trial
- 31- McClave S, Heyland D. The Physiologic Response and Associated Clinical Benefits From Provision of Early Enteral Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009;24(3):305-315.
- 32- Marik P. What is the best way to feed patients with pancreatitis?. *Current Opinion in Critical Care*. 2009;15(2):131-138.
- 33- Petrov M, van Santvoort H, Besselink M, van der Heijden G, Windsor J, Gooszen H. Enteral Nutrition and the Risk of Mortality and Infectious Complications in Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Archives of Surgery*. 2008;143(11):1111.
- 34- Al-Omran M, AlBalawi Z, Tashkandi M, Al-Ansary L. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;.
- 35- Marik P, Zaloga G. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Critical Care Medicine*. 2001;29(12):2264-2270.

- 36- Pederzoli, Bassi, Vesentini, Campedelli. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Department of Surgery, University of Verona, Italy. 1993.
- 37- Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-7.
- 38- Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:198-201
- 39- Rokke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen LO et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 771-6.
- 40- Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. [Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 356-61
- 41- Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
- 42- 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
- 43- 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.
- 44- Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD00294
- 45- 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.
- 46- Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 759-67.
- 47- Gloor B, Muller 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.
- 48- De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. *Arch Surg* 2004; 139: 1371-5.
- 49- Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, 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.
- 50- Khan A, Khan S. Antibiotics in Acute Necrotizing Pancreatitis — Perspective of a Developing Country. Department of Surgery, Aga Khan University Hospital, Karachi. 2010; Vol. 60(2).
- 51- Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, Falconi M, Bonora A, Abbas H et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 830-6
- 52- Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Dominguez-Munoz JE. 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.
- 53- Dietze M, El-Talib M, De Koster E. COMMENT JE TRAITE...la pancréatite aiguë : revue de la littérature. Université Libre de Bruxelles, Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Service de Gastroentérologie. 2004
- 54- BENGMARK S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42(1):2-7.
- 55- Besselink M, van Santvoort H, Buskens E, Boermeester M, van Goor H, Timmerman H et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;371(9613):651-659.
- 56- Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;CD009779
- 57- Jamdar S, Siriwardena A. *Critical Care*. 2005;10(1):101.
- 58- Beattie G, Mason J, Swan D, Madhavan K, Siriwardena A. Outcome of Necrosectomy in Acute Pancreatitis: the Case for Continued Vigilance. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2002;37(12):1449-1453.
- 59- Carter C, McKay C, Imrie C. Percutaneous Necrosectomy and Sinus Tract Endoscopy in the Management of Infected Pancreatic Necrosis: An Initial Experience. *Annals of Surgery*. 2000;232(2):175-180.
- 60- Virlos I, Mason J, Schofield D, McCloy R, Eddleston J, Siriwardena A. Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based anti-oxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003;38(12):1262-1267.
- 61- Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986, 91:433-438.
- 62- Fernandez del-Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw A (1998) Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 228:676–684
- 63- Van Santvoort HC et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(16): 1491-1502.
- 64- Pérez Chaca G. Rol del drenaje percutáneo en las colecciones pancreáticas postpancreatitis aguda. Sector de Cirugía Percutánea Hospital El Carmen Mendoza Argentina. 2017;17(4).
- 65- Sánchez Gálvez M, Martínez Baena D, Jiménez Riera G, Parra Membrives P. Small bowel perforation as a complication of the “Step-up approach” in infected necrotizing pancreatitis. *Cirugía Andaluza*. 2020;31(1):92-94.
- 66- Ashley S, Perez A, Pierce E, Brooks D, Moore F, Whang E et al. Necrotizing Pancreatitis. *Annals of Surgery*. 2001;234(4):572-580.
- 67- Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Ferraro M, Lewandrowski K, Rattner D, Warshaw A. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(1):232-240.
- 68- van Santvoort H, Bakker O, Bollen T, Besselink M, Ahmed Ali U, Schrijver A et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-1263.
- 69- Büchler M, Gloor B, Müller C, Friess H, Seiler C, Uhl W. Acute Necrotizing Pancreatitis: Treatment Strategy According to the Status of Infection. *Annals of Surgery*. 2000;232(5):619-626

- 70- van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort H, Bakker O, Besselink M, Boermeester M et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10115):51-58.
- 71- Garg P, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary Conservative Treatment Results in Mortality Comparable to Surgery in Patients With Infected Pancreatic Necrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(12):1089-1094.e2.
- 72- Lariño-Noia J, de la Iglesia-García D, González-Lopez J, Díaz-Lopez J, Macías-García F, Mejuto R et al. Endoscopic drainage with local infusion of antibiotics to avoid necrosectomy of infected walled-off necrosis. *Surgical Endoscopy*. 2020;.