Rev. Chilena de Cirugía. Vol 54 - Nº 6, Diciembre 2002; págs. 600-604

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Tratamiento antibiótico de la pancreatitis aguda necrotizante infectada

Drs. ADRIÁN CANCINO N, OSVALDO TORRES R, JAIME SCHWANER C

Servicio de Cirugía y Radiología, Hospital Regional, Concepción, Chile

RESUMEN

Entre los años 1996 y 2000 hemos tratado en forma conservadora y con antibióticos a 22 pacientes con necrosis pancreática infectada que no presentaban fallas sistémicas luego de diagnosticada la infección por punción con aguja fina y TAC. La etiología fue biliar en 63,1% y se diagnosticó la infección básicamente en la segunda semana (63,1%). La infección fue monomicrobiana en un 66,6% y los antibióticos más usados fueron ciprofloxacino y metronidazol. Hubo éxito en 19 casos (86,4%) y se presentó una morbilidad de 36,9% que fue resuelta con cirugías mínimas. Los fracasos fueron drenados quirúrgicamente sin mortalidad.

PALABRAS CLAVES: ***Pancreatitis aguda, necrosis pancreática infectada, tratamiento antibiótico***

SUMMARY

From 1996 to 2000 we treated 22 patients with infected pancreatic necrosis without sistemic failures in a non surgical way with antibiotics once the infection was confirmed by fine needle aspiration and CT scan. Biliary was the main cause (63.1%) and the diagnosis was made basically at the second week of evolution (63.1%). The cultures showed single bacteria in 66.6% and the antibiotics we used most were ciprofloxacine and metronidazol. We had sucess in 19 patients (86.4%) with morbidity of 36.9% that were resolved by minimal surgeries. The unsuccesseful cases were surgically drained without mortality.

KEY WORDS: ***Acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis, antibiotic treatment***

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda puede evolucionar como una forma leve, moderada o grave, siendo esta última fatal en algunas oportunidades. Alrededor del 80% de los casos corresponde al tipo edematoso, el que tiene una escasa morbimortalidad (< 1%), sin embargo, el 20% restante desarrolla necrosis pancreática y peripancreática con un riesgo de infección que va desde el 40 al 70%, considerándose ésta el factor más importante que influye en el curso de la enfermedad, el manejo clínico y en el pronóstico.[1] Existe consenso que la infección pancreática debe ser tratada quirúrgicamente, puesto que de no ser así la mortalidad puede llegar al 100%. El manejo quirúrgico tiene una morbilidad importante (fístulas digestivas, pancreáticas, hemorragias) asociado a una mortalidad de hasta el 40%.[2-6]

Considerando la gravedad que implica la presencia de infección de la necrosis pancreática y la morbimortalidad asociada al tratamiento quirúrgico, se han hecho intentos de prevenir esta complicación mediante procedimientos como la descontaminación selectiva del tubo digestivo,[7-9] y el uso profiláctico de antibióticos bactericidas que alcan-

zan concentraciones terapéuticas en el tejido pancreático, en la secreción pancreática y aun en el tejido necrótico.[10-16]

Existen pacientes que luego de pasado el período toxémico presentan infección de tejidos pancreáticos y que si bien tienen signos sépticos, no tienen repercusión sistémica.

Basado en lo anterior, hemos desarrollado un protocolo prospectivo, cuyo objetivo es evaluar los resultados del tratamiento antibiótico en pacientes con necrosis pancreática infectada que no desarrollan fallas sistémicas y que son motivo de esta presentación.

Tabla 1

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN PROTOCOLO (n= 22)

- Pancreatitis aguda clínica y enzimática
- APACHE II ≥ 8
- PCR > 100 mg/L
- TAC grados D y E según clasificación de Balthazar Ranson
- Infección de la necrosis pancreática diagnosticada con punción aguja fina o presencia de gas en área del páncreas
- No presentar fallas sistémicas

MATERIAL Y MÉTODO

En el período comprendido entre agosto de 1996 y enero de 2000 se han estudiado en forma prospectiva 22 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Quirúrgicos del Hospital Regional de Concepción, a quienes se les efectuó un tratamiento antibiótico de la infección pancreática. Los requisitos de inclusión en el protocolo fueron: a) tener una pancreatitis aguda evaluada mediante la clínica y la elevación de la amilasa sérica por sobre 3 veces su valor normal, b) APACHE II al ingreso mayor o igual a 8, c) proteína C reactiva (PCR) > 100 mg/l a las 48 h, d) tomografía axial computada (TAC) dinámica grados D y E de la clasificación de Balthazar-Ranson. Sospechada la infección, ésta se confirmó mediante la punción con aguja fina (Nº 19-22) guiada por imágenes de TAC o ecotomografía y realizada por cirujanos o radiólogos.[17] Obtenida la muestra se solicitó de inmediato la tinción de Gram y el cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios. En aquellos pacientes que no fueron puncionados, o la punción no logró extraer material para cultivo, nos guiamos por la presencia de gas en el área pancreática como indicador de infección, ya que éste es un signo radiológico patognomónico de infección. Requisito imprescindible para iniciar el tratamiento antibiótico fue que el paciente no presentara compromiso sistémico en el momento de hacer el diagnóstico de la infección de la necrosis pancreática (Tabla 1).

De acuerdo a resultados del informe de la Tinción de Gram y cultivo bacteriológico, se usaron antibióticos que alcanzaron concentraciones terapéuticas en el tejido pancreático enfermo y en la necrosis como el Ciprofloxacino (200-400 mg cada 12 h EV), cefalosporinas de tercera generación como la Ceftriaxona (1-2 g día EV) y Cefotaxima (1 g cada 8 h EV), cefalosporinas de cuarta generación como el Cefepime, asociados a antianaeróbicos como el Metronidazol y la Clindamicina en dosis habituales, los cuales se descontinuaron según desarrollo de anaerobios en el cultivo. Se convino un tratamiento mínimo de 15 días, el cual fue prolongado según la evolución clínica, de laboratorio e imágenes de la TAC del paciente.

Se consideró éxito cuando junto con la caída de la fiebre, desapareció el dolor abdominal, disminuyeron los leucocitos y la PCR, y el TAC de control mostró regresión de las lesiones. El fracaso se definió como ausencia de mejoría de los parámetros anteriores y/o agravamientos del estado del paciente con amenaza de compromiso sistémico.

Se analizó la edad, sexo, etiología de la pancreatitis aguda, fiebre, dolor abdominal, leucocitosis (> 12.000), PCR, momento del diagnóstico de la infección de acuerdo a la semana de evolución de la enfermedad, número de punciones efectuadas, bacteriología, antibióticos usados y su duración, resultado de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), tiempo de caída de la fiebre, tiempo de hospitalización, tipo de alimentación, complicaciones y mortalidad.

RESULTADOS

De los 22 pacientes tratados hubo éxito en 19 de ellos, fracasando en 3: uno por infección nosocomial de la necrosis pancreática a *Pseudomona aeruginosa,* otro por mala indicación del tratamiento antibiótico, y el último por reactivación de signos sépticos y falla renal a pesar de ser *E. coli* multisensible el causante de la infección de la necrosis, los cuales debieron ser sometidos a tratamiento quirúrgico convencional de necrosectomía y lavado con aspiración continua y cuya evolución posterior fue satisfactoria. El grupo quedó reducido a 19 pacientes compuesto por 10 hombres y 9 mujeres, con un promedio de edad de 56,2 años (rango 17-77) y que serán analizados con más detalle.

La etiología de la pancreatitis aguda fue biliar en 12 pacientes (63,1%), alcohólica un paciente

(5,3%), hipertrigliceridemia en uno (5,3%) y no fue precisada en 5 de ellos (26,3%) (Tabla 2). La fiebre y el dolor abdominal estuvieron presentes en 18 pacientes (94,7%), leucocitosis en 11 pacientes (57,9%) (Tabla 3). La valoración del APACHE II al inicio varió entre 7 y 14 puntos y el valor promedio de la PCR fue 233 (rango 105-420) al momento del diagnóstico de la infección, y al momento del alta un promedio de 27 (rango 0-70) (Tabla 4).

Se realizó nutrición parenteral en 15 pacientes con un promedio de 11 días y en 4 de ellos no se efectuó. La nutrición enteral por sonda nasoyeyunal se efectuó en 14 pacientes con un promedio de 16 días (rango 6-39 días).

Todos los pacientes tenían TAC dinámica grados D y E habiéndose efectuado un promedio de 2,6 exámenes (rango 2-4). Se efectuó CPRE dentro de las primeras 72 h a 6 pacientes (31,6%), encontrando litiasis de las vías biliares en 2 de ellos, efectuándoseles esfinterotomía endoscópica. En 7 pacientes la CPRE se realizó después de 72 h encontrándose litiasis en 2. En todos los pacientes con coledocolitiasis se extrajeron los cálculos.

El diagnóstico de la infección de la necrosis pancreática se hizo por punción con aguja fina en 15 pacientes y por la presencia de gas en el área del páncreas en 4 enfermos en la segunda semana de evolución de la enfermedad, lo que nos da 19 pacientes analizados. Los pacientes puncionados tuvieron un total de 21 punciones, diagnosticándose la infección en la primera semana a un paciente, a 8 en la segunda semana de evolución, a 2 pacientes en la tercera semana y a 4 en la cuarta semana (Tabla 5).

En 2 enfermos hubo reinfección endógena, la cual se sospechó ante la reaparición de signos sépticos, por lo que se volvieron a puncionar y se resolvieron en forma exitosa con el cambio de antibióticos según sensibilidad.

Los gérmenes predominantes encontrados fueron *E. coli* y anaerobios. La mayoría de las infecciones fueron monomicrobianos (Tabla 6).

En relación a los antibióticos, el Ciprofloxano fue usado en 10 pacientes y asociado a Metronidazol en 2, a Clindamicina en uno. La Ceftriaxona en 4 pacientes, en uno de ellos asociado a Clindamicina y en otro a Metronidazol. Cefepime en 2 pacientes y en ambos asociados a Clindamicina. En 2 pacientes que sufrieron reinfección una por *E. coli* se usó Cefotaxima y en la otra por anaerobio usamos Metronidazol como drogas únicas, estas

Tabla 2

ETIOLOGÍA DE LA PANCREATITIS AGUDA (n= 19)

Etiología	*n*	*%*
Biliar	12	63,1
Alcohólica	1	5,3
Hipertrigliceridemia	1	5,3
No precisado	5	26,3

Tabla 3

PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS (n= 19)

	n	*%*
Fiebre	18	94,7
Dolor abdominal	18	94,7
Leucocitosis > 12.000	11	57,9

Tabla 4

VALORACIÓN DE PACIENTES SEGÚN PUNTUACIÓN DE APACHE II Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

Inicio		*Alta*
APACHE II		
Promedio	10	
Rango	7-14	
PCR		
Promedio	233	27
Rango	105-420	0-77

Tabla 5

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN PANCREÁTICA SEGÚN EL MOMENTO EVOLUTIVO DE LA PANCREATITIS AGUDA (n= 19)

	PAF	*GAS*		*%*
1ª semana	1		1/19	(5,3)
2ª semana	8	4	12/19	(63,1)
3ª semana	2		2/19	(10,6)
4ª semana	4		4/19	(21,0)

PAF: Punción con aguja fina.

Tabla 6

BACTERIOLOGÍA ENCONTRADA EN PACIENTES PUNCIONADOS (n= 15)

E. coli	6	Enterococo	2
Estreptococo B hemolítico	3	Estreptococo viridans	1
Klebsiella pneumoniae	2	Estafilococo aureus	1
Estafilococ epidermidis	1	Citrobacter	1
Anaerobios	3		
Monomicrobiano	66,6 (10 pacientes)		
Polimicrobiano	33,4 (5 pacientes)		

reinfecciones fueron a gérmenes distintos al que causó la infección inicial. La duración del tratamiento antibiótico fue en promedio 20 días (rango 10-40) (Tabla 7).

La caída de la fiebre se produjo a las 24 horas en 3 pacientes, a las 48 h en 10, a las 72 h en 5 pacientes y uno a las 120 h (5 días). En 2 pacientes que presentaron reinfección la caída se produjo a las 48 y 120 h, siendo producidas por *E. coli* y un anaerobio no tipificado respectivamente (Tabla 8).

El tiempo de hospitalización fue en promedio 39 días (rango 22-78 días).

Las complicaciones fueron locales y consistieron en un pseudoquiste pancreático, 2 abscesos cuyo cultivo no evidenció desarrollo bacteriano y un absceso a Citrobacter, además de una paciente con muy pequeños colecciones residuales que se resolvieron con tratamiento antibiótico prolongado. El pseudoquiste involucionó en forma espontánea, los abscesos fueron drenados por incisiones mínimas. No hubo mortalidad en la serie (Tabla 9).

DISCUSIÓN

En la actualidad se acepta que el principal determinante del pronóstico de la pancreatitis aguda grave es la extensión de la necrosis y el subsecuente riesgo de desarrollar una infección. El tratamiento clásico de esta complicación es la cirugía de desbridamiento y drenaje, la que no está exenta de riesgos y complicaciones. El mayor conocimiento de la farmacocinética de antimicrobianos y su relación con el páncreas nos ha llevado a diseñar un protocolo de tratamiento de la infección pancreática sin cirugía. Se ha presentado 19 pacientes a los cuales luego de diagnosticar la infección mediante punción y presencia de gas en la TAC y que no presentaban signos de falla de otros sistemas orgánicos hemos tratado con antibióticos de reconocida buena penetración en páncreas y necrosis pancreática y peripancreática.

La distribución por sexos fue similar con predominio de la etiología biliar, sin embargo, hay un grupo de etiología no precisada que probablemente su causa fue biliar, ya que las CPRE mostraron vías biliares dilatadas, a pesar de la ausencia de litiasis en el momento del examen.

Todos los pacientes presentaban criterios de gravedad altos y la TAC dinámica confirmó la presencia de necrosis e infección. Los parámetros de control del cuadro séptico concordaron con los hallazgos de las TAC de control, siendo más relevantes el dolor abdominal, la fiebre y la PCR. La bacteriología encontró básicamente enterobacterias, lo que reafirma el concepto de la translocación bacteriana como causa principal de infección. También se encontró gérmenes Gram (+) y no se detectó la presencia de candidas. El antibiótico que se mostró más efectivo fue el Ciprofloxacino. No hemos iniciado tratamiento con Imipenem por razones de costo y disponibilidad en nuestro establecimiento. La punción con aguja fina tiene alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la infección, siendo el método diagnóstico por excelencia.[17] La CPRE como es sabido, no influye en la prevención del desarrollo de las complicaciones sépticas de la necrosis pancreáticas y en nuestra experiencia así lo confirma. La duración del tratamiento antibiótico todavía no es clara para nosotros, ya que en forma empírica lo hemos fijado en 2 a 3 semanas, y como caso anecdótico tenemos uno de 10 días que fue nuestro primer paciente. La respuesta al tratamiento fue excelente, y el 94,7% (18 pac) de los pacientes se encontraba afebril a las 72 horas y prácticamente sin dolor abdominal. Podríamos

Tabla 7

ANTIBIÓTICOS USADOS (n= 19)

Ciprofloxacino	10
– Antianaeróbico	3
Ceftriaxona	2
– Antianaeróbico	2
Cefepime + anaeróbico	2

Tabla 8

MOMENTO DE LA CAÍDA DE LA FIEBRE LUEGO DE INICIADO EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO (n= 19)

Horas	*n*	*%*
24 h	3	15,8
48 h	10	52,6
72 h	5	26,3
120 h	1	5,3

Tabla 9

COMPLICACIONES EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIBIÓTICOS POR INFECCIÓN DE LA NECROSIS PANCREÁTICA (n= 19)

Complicación	*n*		*%*
Absceso*	2	2/19	10,5
Reinfección	2	2/19	10,5
Pseudoquiste	1	1/19	5,3
Colecciones residuales abscedadas	1	1/19	5,3
Absceso a Citrobacter	1	1/19	5,3
*Sin desarrollo bacteriano			36,9

mencionar como complicaciones derivadas del tratamiento 2 reinfecciones pancreáticas a gérmenes distintos al inicial, que fueron manejadas igualmente de manera conservadora y con buena evolución. Las complicaciones sépticas locales residuales (3 pacientes) se manejaron de manera más conservadora con cirugías de mínimo acceso que no presentaron morbilidad y permitieron una rápida alta hospitalaria (Figura 1).

Del análisis de esta serie de casos, es posible sugerir que pacientes seleccionados con necrosis pancreática infectada, sin fallas sistémicas, pueden ser tratados en forma conservadora con antibióticos; y que las complicaciones sépticas locales pueden ser tratados sin riesgo con cirugías mínimas de drenaje en comparación con la cirugía clásica habitual y con una excelente relación costo-beneficio. Existen estudios extranjeros, aunque con casuísticas pequeñas, que han demostrado que la terapia conservadora con antibióticos también tiene un lugar en el tratamiento de la pancreatitis necrotizante infectada.[18-20]

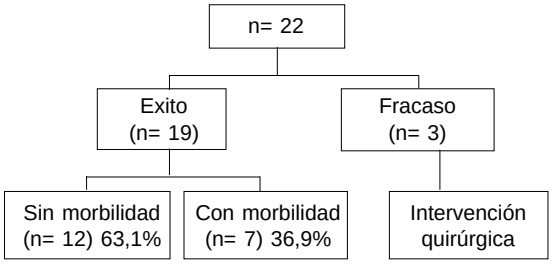

Figura 1. Resultado global de los pacientes tratados con antibióticos por infección de necrosis pancreática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. Gastroenterology 1986; 91: 433-8.
2. Beger HG: Surgical management of necrotizing pancreatitis. Surg Clin North Am 1989; 69: 529-59
3. Beger HG: Surgical management of necrotizing pancreatitis. Surg Clin North Am 1999; 79: 783-800.
4. Poston GJ, William RCN: Surgical management of acute pancreatitis. Br J Surg 1990; 77: 5-12.
5. Nordback I, Paajanen H, Sand J: Prospective evaluation of a treatment protocol in patients with severe acute necrotizing pancreatitis. Eur J Surg 1997; 163: 357-64.
6. Lumsden A, Bradley E: Secondary pancreatic infections. Gynecol Obstet 1990; 170: 559-67.
7. Widdison AL, Karinjia ND: Pancreatitis infection complicating acute pancreatitis. Br J Surg 1993; 80: 148-54.
8. Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HR: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. An Surg 1995; 222: 57-65.
9. Wyncoll DL: The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence based review of the literature. Intensive Care Med 1999; 25: 146-56.
10. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A: Antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis. A randomized multicenter clinical trial with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993; 176: 480-3.
11. Ho HS, Frey CH: The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. Arch Surg 1997; 132: 487-93.
12. Bradley EL: Antibiotics in acute pancreatitis. Current status and future directions. Am J Surg 1989; 158: 472-8.
13. Buchler M, Malfertheiner P *et al:* Human pancreatic tissue concentrations of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992; 103: 1902-8.
14. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S *et al:* Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 830-6.
15. Buchler M, Malfertheiner P *et al:* The penetration of antibiotics into human pancreas. Infection 1989; 17: 20-5.
16. Peerzoli P, Falconi L, Bassi C *et al:* Ciprofloxacin penetration into pancreatic juice. Chemotherapy 1987; 33: 397-401.
17. Gerzof S, Banks P, Hobbins A *et al:* Early diagnosis of pancreatic infection by tomography-guided aspiration. Gastroenterology 1987; 93: 1315-20.
18. Dubner H, Stemberg W, Hill M *et al:* Infection pancreatic necrosis and peripancreatic fluid collections. Serendipitous response to antibiotics and medical therapy in three patients. Pancreas 12: 298-302.
19. Runzi M, Layer P, Niebel W *et al:* Infected pancreatic necrosis. An indication for inmediate surgery? Pancreas 1996; 13: 455.
20. Baril N, Ralls P, Wren Sh *et al:* Does an infected peripancreatic fluid collection or abcess mandate operation? Ann Surg 2000; 231: 361-7.