

CIRUGÍA

EL PAPEL DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA EN LA PANCREATITIS AGUDA SEVERA

Marcelo Rodríguez Murillo*

SUMMARY

The role of antimicrobial therapy in patients with severe acute pancreatitis is to treat secondary pancreatic infections to prevent systemic sepsis and death. Infected pancreatic necrosis is diagnosed using image-directed fine needle aspiration with culture and Gram's stain. Prophylactic antibiotics have not proven efficacious, while the precise timely detection of secondary pancreatic infections is often elusive. A high clinical index of suspicion should prompt the empiric initiation of antimicrobial therapy until culture results are available.

Positive cultures should guide antimicrobial therapy, and for infected pancreatic necrosis, antibiotics should be used in conjunction with interventional techniques for source control.

PANCREATITIS AGUDA GRAVE

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas causada por una variedad de factores etiológicos, alcohol, cálculos biliares, y factores idiopáticos, siendo este el más común en los Estados Unidos. La inflamación pancreática incita

una respuesta compleja y variable del huésped, lo que resulta en un curso de la enfermedad que puede ser leve y auto-limitante (80%), o grave y necrotizante (20%). [2] En la pancreatitis aguda leve, los pacientes experimentan la aparición brusca de dolor abdominal, náuseas y vómitos, que disminuirá gradualmente en un a período de 3 - 5 días. El tratamiento consiste en nada vía oral (NVO), hidratación intravenosa de fluidos, control del dolor, la oxigenación suplementaria y antieméticos para controlar los síntomas, mientras que la inflamación disminuya, y

* Médico General, Asistente del Servicio de Emergencias Hospital San Rafael, Alajuela.

la glándula del páncreas vuelve a su estructura y función normal. Los antimicrobianos no juegan ningún papel en este proceso de la enfermedad. [2] En contraste, la pancreatitis aguda Severa (PAS) (Cuadro 1) los resultados en los trastornos de la microcirculación dentro del parénquima pancreático, [10] que conducen a isquemia tisular y la muerte celular regional, cuantificado por tomografía computarizada de contraste mejorado como necrosis de páncreas y peripancreática (. Fig. 1). [10] Estimaciones de pronóstico individual sobre el curso clínico de un paciente pueden ser hechas por el volumen, la ubicación y estado de infección de la necrosis. Mientras que la necrosis pancreática estéril puede ser localizada y compartimentada por el cuerpo, la necrosis pancreática infectada (NPI) sirve como un nido para bacterias y hongos, que se cree que es el factor clave de la insuficiencia de órganos, sepsis sistémica, y la muerte. [2]

Cuadro 1

| Criterios para Pancreatitis aguda Severa, alguno de los siguientes: |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30\%$ de necrosis pancreática por tomografía computarizada de contraste mejorado • Exploraciones sin contraste con extensas o múltiples colecciones líquidas y edema pancreático y peripancreáticos (Bathazar grado E) • Proteína C-reactiva (PCR) > 120 mg / L • Falla Orgánica, Score > 2 |

FISIOPATOLOGÍA DE INFECCIONES PANCREÁTICAS SECUNDARIAS

La pérdida asociada de ambos, parénquima pancreático y su sistema de conductos exocrinos, permite fugas de enzimas pancreáticas hacia el retroperitoneo, lo que produce aún más inflamación, necrosis grasa y secuestro de líquidos. Es dentro de estas áreas de tejido desvitalizado (necrosis pancreática y peri-pancreática) y líquido (colecciones de líquido pancreático postnecrosis), donde pueden ocurrir infecciones pancreáticas secundarias con bacterias u hongos [12] La población en riesgo de infección pancreática secundaria incluye a los pacientes con necrosis de más del 30% de su glándula sobre la base de la Tomografía Computarizada de contraste mejorado, mientras que los pacientes con menores volúmenes de necrosis tienen una buena

oportunidad para la resolución. [4] Aunque los mecanismos exactos que contribuyen a infecciones pancreáticas secundarias siguen siendo inciertas, los patógenos cultivados predominantes implica un origen a partir del tracto gastrointestinal (GI). [8] La colonización gástrica microbiana combinada con alteraciones en la permeabilidad intestinal pueden conducir a la translocación microbiana, se ha planteado la hipótesis de que un mecanismo de infecciones pancreáticas secundarias. [12] Esta hipótesis, si cierto, podría explicar por qué tanto la nutrición enteral precoz y la descontaminación intestinal selectiva han demostrado efectos beneficiosos en la reducción de infecciones pancreáticas secundarias en esta configuración. [12]

EL CURSO CLÍNICO DE LA PANCREATITIS AGUDA SEVERA (PAS)

El curso clínico de pacientes con PAS se puede dividir en 2 fases. [4] Hay una fase temprana mediada por citoquinas (dentro de la primera semana de inicio), que se distingue por la insuficiencia de órganos con frecuencia reversible (más comúnmente pulmonar y / o renal) que es una consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica (SRIS). [3] En esta fase temprana de la enfermedad, las muertes son atribuibles a la Falla Orgánica Múltiple (FOM), predominantemente mediada por citoquinas en lugar de la infección. [16] el volumen de reanimación, de soporte de órganos, la nutrición enteral, y el búsqueda de una causa tratable de FOM (por ejemplo, bacteriemia, neumonía, colitis isquémica o colecistitis gangrenosa) son el foco principal del tratamiento durante esta fase de la enfermedad. [9] Si se utilizan los antibióticos en este contexto, que se dirigen a la infección activa (por ejemplo, bacteriemia, neumonía o colecistitis gangrenosa) o iniciado empíricamente (a demanda) para un curso de 72 horas en un paciente crítico con fiebre o con deterioro sin una fuente obvia de infección. [3] El uso de antibióticos es común en los pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos y se ha estimado que disminuye la mortalidad en un 50% en pacientes con sepsis por gram-negativos. En este período después de la primera aparición de PAS, la necrosis pancreática infectada es inusual, mientras que las infecciones en los pulmones, los riñones / vejiga, o flujo de sangre predominan. [9] Una vez que la fuente de infección se identifica con precisión, terapia dirigida con antibióticos y control de la fuente (por ejemplo, cambio

de línea o colecistectomía) puede ser instituido.

La segunda fase clínica de la enfermedad se produce más tarde (por lo general 2-4 semanas después del inicio), cuando los pacientes desarrollan sepsis sistémica (fiebre, taquicardia, leucocitosis o) en combinación con cualquiera, FOM persistente o de nueva aparición, Infección pancreática secundaria con organismos bacterianos y / o fúngicos es una causa probable de este deterioro clínico. [7] [9] El desarrollo de la necrosis pancreática infectada se ha demostrado un pico entre 2 y 4 semanas. [8] Mientras que las infecciones pancreáticas secundarias (NPI y colecciones de líquido pancreático infectados posnecrosis, son complicaciones importantes en esta fase de la enfermedad secundaria de PAS, pueden ocurrir otras complicaciones infecciosas, lo que requiere una investigación a fondo de otras posibles fuentes de infección (sangre, orina, vías invasivas, o en las heces). Si se sospecha NPI, hacer un diagnóstico firme y preciso es esencial, ya que la intervención temprana (<4 semanas después de la aparición de la enfermedad) en pacientes con necrosis pancreática (particularmente principales operaciones de apertura) se ha asociado con un mal resultado clínico. [3] , [4] , [8] , [9]

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN SECUNDARIA DE PÁNCREAS

Necrosis Pancreática Infectada requiere un diagnóstico rápido y preciso, un enfoque a la intervención terapéutica y el tratamiento antimicrobiano dirigido.[8] Sólo un cultivo positivo o la tinción de Gram por aspiración percutánea con aguja fina guiada por imagen (TAC o ecografía) o necrosectomía directa sirve como prueba definitiva de una infección pancreática secundaria. [6] De vez en cuando, la presencia de gas extraluminal (pequeñas burbujas de aire) en las zonas de una tomografía computarizada de contraste en un paciente con necrosis pancreática puede ser altamente sugestivos de infección, suponiendo que el aire extraluminal es una consecuencia de los organismos de formación de gas en la necrosis y no una perforación del tracto GI. En ambos casos, mientras que la necrosis se infecta, en ciertas situaciones con una perforación localizada, la necrosis es capaz de penetrar en el tracto GI y resolver como consecuencia de un drenaje interno no planificado. Aunque la aspiración percutánea con aguja fina guiada por imagen puede ser muy útil en ciertas situaciones, varias advertencias necesitan ser considerados. Las indicaciones,

plazos y la frecuencia de las aspiraciones percutáneas con aguja fina guiadas por imagen repetidas en pacientes con Pancreatitis Severa son temas de considerable debate. [6] Debido a estas incertidumbres, las pautas específicas para el uso de aspiración percutánea con aguja fina guiada por imagen para la detección precoz de la necrosis pancreática infectada no ha sido claramente establecido, se asocia con una tasa de falsos negativos de aproximadamente 10%, y pueden ocurrir teóricamente falsos positivos, aunque son extremadamente raros. Por lo tanto, un solo resultado negativo no debe ser tomado como base para descartar la infección pancreática secundaria y se debe repetir si la sospecha clínica de infección sigue siendo alta. Por último, la aspiración con aguja fina lleva un pequeño pero real riesgo de contaminación de la necrosis estéril con bacterias. En un entorno apropiado, durante una sola aspiración, este riesgo parece aceptable, sin embargo, las aspiraciones repetidas con frecuencia deben ser desalentadas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, la aspiración por imagen-dirigida para la tinción de Gram deben obtenerse sólo en la situación en la que el resultado (positivo o negativo) va a impactar directamente en las decisiones de tratamiento. Hay circunstancias

en las que los cirujanos expertos de páncreas gestionarán los pacientes durante todo el curso clínico, eligiendo seguir a los pacientes clínicamente para la resolución de los síntomas y su retorno a la salud. En aquellos pacientes que permanecen mal (dolor, incapacidad para comer, disfunción de órganos) a pesar de 3 a 4 semanas de tratamiento médico y que tienen un gran volumen de retroperitoneal (necrosis) se benefician de necrosectomía ya que es poco probable que el tratamiento médico logre la resolución de los síntomas del paciente.

MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN PANCREÁTICA SECUNDARIA

Los organismos más comúnmente cultivados a partir de infecciones pancreáticas secundarias incluyen: bacterias gram-negativas, aeróbicas coliformes (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacterias*), bacterias aeróbicas gram-positivas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) y hongos (*Cándida* especies) (Cuadro 2). Las bacterias anaerobias se han cultivado en aproximadamente 8% al 15% de los pacientes, mientras que las infecciones por hongos están presentes en 20% a 25% de los pacientes. [6] , [8] , [9]. Hay

cierta evidencia de que después de la introducción y uso rutinario de antibióticos profilácticos en la década de 1990, la bacteriología de infecciones pancreáticas secundarias pasó de coliformes gram-negativas hacia infecciones más por gram-positivos (es decir, *Staphylococcus epidermidis*), bacterias resistentes (es decir, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)], *Enterococcus* resistente a la vancomicina [ERV]), y los hongos. [3] , [4] , [5] , [7]

Es importante tener en cuenta este cambio cuando uno va a seleccionar una cobertura amplia a los antimicrobianos para el tratamiento de patógenos potenciales antes de que estén disponibles los resultados del cultivo definitivo. A pesar de este cambio de espectro bacteriológico, hay pocos datos que sugieran que la necrosis pancreática infectada con organismos resistentes a los antibióticos (por ejemplo, SARM o ERV) tiene algún resultado peor tras el tratamiento adecuado y control del origen de la necrosis pancreática infectada por microorganismos sensibles a los antibióticos. [11] Algunos datos sugieren que la infección bacteriana secundaria con *Cándida* se asocia con una tasa de mortalidad hospitalaria aumentado. [4] , [7]

Cuadro 2 - Aislamientos microbiológicos comunes en la Necrosis Pancreática Infectada.

| | Las bacterias Gram-negativas | Las bacterias Gram-positivas | Organismos fúngicos |
|-----------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Aerobio | Escherichia coli | Enterococcus sp. | Cándida albicans |
| | Klebsiella pneumonia | Staphylococcus aureus | Cándida glabrata |
| | Enterobacterias | Staphylococcus epidermidis | |
| | Proteus sp. | Streptococcus sp. | |
| | Pseudomonas aureginosa | | |
| | Citrobacter sp. | | |
| | Serratia sp. | | |
| Anaerobio | Bacteroides sp. | Peptostreptococcus | |
| | | Clostridium perfringens | |

Gram-negativas aislados 35% -55%.
 Gram-positivas aislados 20% -35%.
 Anaeróbico aislados 8% -15%.
 Fúngicos aislados 20% -25%.

LOS ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS

El papel de la profilaxis antibiótica en la PAS ha experimentado una evolución cíclica. Ensayos clínicos prospectivos tempranos, en la década de 1970 no mostraron un beneficio en la tasa de mortalidad el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda, aunque estos estudios fueron justamente criticados por la inclusión de pacientes con formas leves de pancreatitis y el uso de la ampicilina, un fármaco posteriormente demostrado que no penetra suficientemente en el páncreas. [8] Con el desarrollo de nuevos y potentes antibióticos

contra microorganismos entéricos en la década de 1990, junto con mejores en las técnicas de laboratorio y de imagen para estratificar la severidad clínica de un episodio de pancreatitis, el uso de antibióticos profilácticos en pacientes con PAS se intentó de nuevo. El apoyo a esta práctica comenzó a aparecer con la publicación de pequeños ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que demuestran que la administración de antibióticos profilácticos en pacientes con PAS podría reducir la incidencia de infecciones pancreáticas, al reducir las tasas de infección y mortalidad, o reducir infecciones en el páncreas y mortalidad tardía. Estos ensayos clínicos

fueron pequeños, utilizaron diferentes medicamentos en horarios diferentes, con diferentes resultados, y carecían de controles con placebo apropiados. A pesar de estas dificultades metodológicas, la puesta en común de estos ensayos bajo la rúbrica de una meta-análisis mostró un beneficio de la profilaxis con antibióticos. [9] En el 2004 se publicó un gran ensayo prospectivo multi-institucional, controlado con placebo, a doble ciego en 114 pacientes con PAS aleatorizado con ciprofloxacina y metronidazol o placebo y no mostró ningún beneficio en la profilaxis antibiótica para prevenir la infección de la necrosis pancreática. [8] Después

de esto, un segundo ensayo bien diseñado, de manera similar por Dellinger y colegas se hizo eco de estos hallazgos anteriores, a saber, que no hay ningún beneficio estadísticamente significativo para el uso de antibiótico profiláctico precoz en pacientes con PAS. Una de las conclusiones de estos estudios es que la equivalencia de resultados entre los grupos de tratamiento y control en ambos estudios generaron la idea de que los antibióticos administrados a los pacientes en estado crítico a demanda durante el curso de su estancia en el hospital puede ser tan eficaz como profilaxis continua con antibióticos.[9] El uso temprano y extenso de antibióticos de amplio espectro profilácticos en pacientes en estado crítico se debería desanimar a menos que haya pruebas concluyentes en cuanto a su beneficio. [8] Actualmente, este nivel de evidencia no existe.

SELECCIÓN Y TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El espectro de antibióticos elegidos para tratar la Necrosis Pancreática Infeccionada debe incluir la cobertura de ambas bacterias, aerobios gram-positivos y gram-negativos y anaerobios. Al elegir la cobertura de antibiótico apropiado, se debe tener cuidado para considerar las clases de

antibióticos que tienen penetración óptima en el tejido pancreático. Tres grupos de antibióticos han sido cuidadosamente estudiados, en este sentido el análisis de su penetración en el páncreas humano cuando se administra por vía intravenosa, tanto en el páncreas normal e inflamado. [6] Los antibióticos aminoglucósidos (por ejemplo, netilmicina y tobramicina) por vía intravenosa en dosis estándar no llegan a penetrar en la páncreas en concentraciones tisulares suficientes para cubrir la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las bacterias que se encuentran comúnmente en las infecciones pancreáticas secundarias. Las Ureidopenicilinas (mezlocilina y piperacilina) y las cefalosporinas de tercera generación (ceftizoxima y cefotaxima) tienen una penetración en el tejido del páncreas intermedia, pero son tales agentes bactericidas eficaces contra microorganismos gram-negativos que incluso con concentraciones de tejido ligeramente más bajas pueden cubrir la CMI, para la mayoría de bacterias gram negativas encontrados en las infecciones pancreáticas. Desafortunadamente, estos compuestos son mucho menos eficaces contra las bacterias gram-positivas y anaerobias. Si se utilizan, de manera óptima

deben estar vinculados con los medicamentos usados para tratar las bacterias gram-positivas o anaerobias. Las quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) y carbapenemes (imipenem) muestran una buena penetración en el tejido del páncreas, así como un amplio espectro de actividad bactericida contra las bacterias gram-negativas y gram-positivas. Los carbapenemes tienen el beneficio adicional de una excelente cobertura anaeróbica. El metronidazol, con su espectro bactericida se centró casi exclusivamente contra los anaerobios, también muestra una buena penetración en el páncreas. Teniendo en cuenta estos datos del espectro microbiano y de la farmacocinética, las quinolonas más metronidazol o carbapenémicos deberían ser los fármacos iniciales de elección para el tratamiento de infecciones pancreáticas secundarias. [8], [9] La cobertura antifúngica profiláctica debe ser considerada en todos los pacientes quirúrgicos graves con múltiples factores de riesgo de candidiasis invasiva debido a los datos sustanciales y convincentes de su eficacia. [8] Mucho menos claro en la actualidad es si estas recomendaciones para profilaxis por *Cándida* en pacientes quirúrgicos deben ser ampliadas para incluir su uso en pacientes gravemente enfermos

con necrosis pancreática. [8] Los pacientes con manchas en levadura en la aspiración percutánea con aguja fina guiada por imagen (o cultivo directo en el momento de necrosectomía deben recibir fluconazol dirigida a *Cándida albicans*, el hongo más común aislado en infecciones pancreáticas secundarias. *Cándida glabrata*, que tiene una Concentración Mínima Inhibitoria mayor para fluconazol que *C. albicans*, deben ser tratados ya sea con una dosis más alta de fluconazol (400 mg / d) para alcanzar mayores concentraciones en el páncreas, o caspofungina. Los pacientes que han sido tratados con fluconazol profiláctico y, posteriormente, desarrollar necrosis infectada por hongos deben ser tratados con caspofungina. [8] Aunque la iniciación de la terapia antimicrobiana puede ser difícil, suspender los antibióticos a menudo resulta aún más difícil, ya que actualmente no existen herramientas disponibles para guiar la terapia con antibióticos. [9] Los criterios clínicos utilizados para iniciar el tratamiento con antibióticos en pacientes con un curso grave predicho de pancreatitis aguda incluyen: la sepsis o SIRS recientemente desarrollado, insuficiencia de 2 o más sistemas de órganos recientemente desarrollada, infección

pancreática o extrapancreática comprobada, o un aumento en el suero de la proteína C-reactiva en combinación con la evidencia de infecciones pancreáticas o extrapancreático. [5] Los criterios clínicos para detener la terapia antimicrobiana en pacientes quirúrgicos han sido clásicamente la ausencia de fiebre y un recuento normal de glóbulos blancos. Infección pancreática secundaria en un paciente con necrosis pancreática en el pasado se consideraba una indicación absoluta de necrosectomía páncreas abierto. [9] En la última década, se ha desarrollado una apreciación más matizada de la compleja relación entre la infección, el paciente y el enfoque y el momento de la intervención. En la actualidad, en los pacientes críticamente enfermos con infección pancreática secundaria de aparición temprana (<2 semanas), el drenaje percutáneo y antibióticos pueden ser efectivos hasta que el curso clínico del paciente puede ser estabilizado para permitir la necrosectomía definitiva. Varias nuevas técnicas mínimamente invasivas están disponibles para necrosectomía, y éstos de manera óptima se pueden retrasar hasta la tercera o cuarta semana después de la aparición de la enfermedad, lo que limita la morbilidad y la mortalidad perioperatoria. [8]

RESUMEN

El papel de la terapia antimicrobiana en pacientes con pancreatitis aguda severa es tratar las infecciones pancreáticas secundarias para prevenir la sepsis sistémica y la muerte. Necrosis pancreática infectada se diagnostica mediante la aspiración con aguja fina dirigida por imagen con la tinción y cultivo de Gram. Los antibióticos profilácticos no han demostrado ser eficaces, mientras que la detección oportuna precisa de infecciones pancreáticas secundarias es a menudo difícil de alcanzar. Un alto índice de sospecha clínica debe impulsar la iniciación de la terapia antimicrobiana empírica hasta que los resultados de cultivo estén disponibles. Los cultivos positivos deben guiar la terapia antimicrobiana, y para la necrosis pancreática infectada los antibióticos deben ser utilizados en conjunto con técnicas de intervención para el control del origen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anand N. (March, 2012). Modern management of acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics*, Vol 41(1); 1-8.
2. Baron T.H., Morgan D.E.(1999). Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, Vol 340. (18); 1412-1417.

3. Cappell MS. (Jul, 2008). Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am*, Vol 92(4); 889-923.
4. Crocker JT. (April, 2012). Acute Pancreatitis. *Hospital Medicine Clinics*, Vol 1 (2); 209-222.
5. Dellinger E.P., Tellado J.M., Soto N.E., et al. (2007). Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*, Vol 245; 674-683.
6. Giovannini M. (April, 2012;). Endoscopic ultrasonography-guided pancreatic drainage. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, Vol 22(2); 221-30.
7. Guzman E.A., Rudnicki M. (2006). Intricacies of host response in acute pancreatitis. *J Am Coll Surg*, Vol 202. (3); 509-519.
8. Howard TJ. (June, 2013). The Role of Antimicrobial Therapy in Severe Acute Pancreatitis. *Surg Clin North Am*, Vol 93(3); 585-593.
9. Isenmann R., Rünzi M., Kron M., et al. (2004). Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology*, Vol 126; 997-1004.
10. Klar E., Endrich B., Messmer K.(1990) Microcirculation of the pancreas. A quantitative study of physiology and changes in pancreatitis. *Int J Microcirc Clin*. Vol 9; 85-101.
11. Sarr MG. (June, 2013). The New Revised Classification of Acute Pancreatitis 2012. *Surgical Clinics*, Vol 93(3); 549-562.
12. Schneider L. (Dec, 2010). Acute pancreatitis with an emphasis on infection. *Infect Dis Clin North Am*, Vol 24(4); 921-941.