Necrosi pancreatica acuta infetta e translocazione batterica intestinale: correlazioni patogenetiche e implicazioni terapeutiche

Ann. Ital. Chir., LXXIII, 6, 2002

S. Miniello, M. Testini, M. Amoruso

Università degli Studi di Bari
Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative (D.A.C.T.I.)
Sezione di Chirurgia Generale e Vascolare e Oncologia Clinica - Direttore: Prof. G.M. Bonomo

Abstract

ACUTE PANCREATIC NECROSIS COMPLICATED BY INFECTIO, AND GASTRO INTESTINAL TRANSLOCATION: PATHOGENETICS CORRELATIONS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

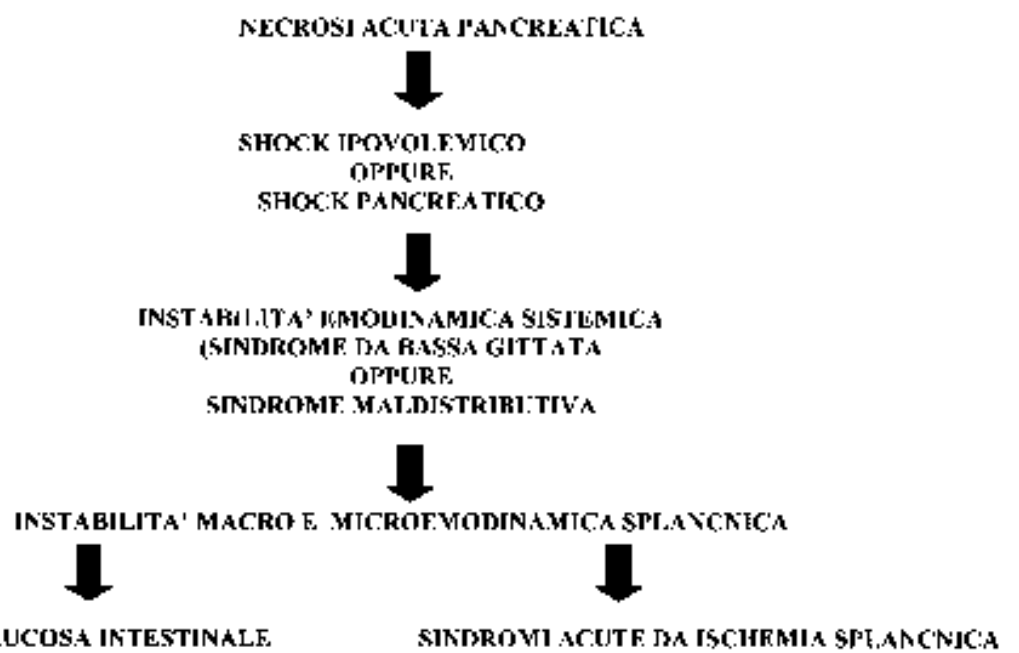
The authors define pathogenetics correlations as a acute necrotizing pancreatitis complicated by infection and bacterial translocation. Acute necrotizing pancreatitis infection occurs for gastrointestinal bacterial translocation due to structural and functional modifications of intestinal mucosa. These modifications are results of mucosa ischemic-riperfusion system caused by systemic emodynamic instability in micro- and macro-circulation of splancnic district. Emodynamic systemic instability has a central role in different multiple physiopathologic phenomena (ipovolemic shock; pancreatic shock, SIRS), which is caused by acute pancreatic necrosis and carries to common way established by severe systemics emodinamics modifications; these changes promote growth of adverse events which conduce by means of process previously described to bacterial translocation and infection of acute pancreatic necrosis. Indeed, emodynamic systemic instability of any etiology, can determine for one way bacterial translocation and on the other acute ischemic pancreatitis; both phenomena concur lead to cause beginning of acute necrotizing pancreatitis complicated by infection.
The authors confirm that improved knowledge of acute pancreatic necrosis complicated by infection and own pathogenetic correlations with bacterial translocation, allows the realization of therapeutic measures aimed to prophilaxis of infection of acute pancreatic necrosis. Central emodynamic stability regularization of splanchnic perfusion and antibiotic prophilaxis, have a central role in prophilaxis of infection of acute pancreatic necrosis. Antibiotic is given by systemic (imipenem e.v.) and selective decontamination of gastrointestinal tract (SDD). SDD provides for oral antibiotic prophilaxis (PTA protocol) and systemic antibiotic prophilaxis (cefotaxime and gentamicin), in addition to microbiologic and gastrointestinal monitoring. If on the one hand the role of SDD about mortality reduction is not clear, however, on the other it is well recognized capacity of reduction the intercurrents and pulmonary infections. Other Authors think that SDD is insignificant on early mortality, whereas, is a good option to reduce late and overall mortality of acute pancreatic necrosis complicated by infection.
Key words: Acute pancreatic necrosis, bacterial gastrointestinal translocation.

Negli ultimi anni sono state puntualizzate con crescente chiarezza le correlazioni patogenetiche tra pancreatite acuta necrotizzante infetta e la translocazione batterica, configurandosi conseguentemente la concreta possibilità di attuare provvedimenti terapeutici soprattutto in senso preventivo.
La pancreatite acuta necrotizzante è ancora oggi gravata da elevata mortalità, variabile in letteratura tra il 20 ed il 70% (1, 2, 3, 4). Tali valori percentuali includono sia la mortalità precoce, sia quella tardiva, imputabili tuttavia a cause diverse. La mortalità precoce, infatti, è dovuta prevalentemente allo shock ipovolemico o allo "shock pancreatico". Quest'ultimo, noto anche come "tossiemia pancreatica", è determinato dalla devastante azione degli enzimi pancreatici attivi liberati in circolo e si manifesta con depressione cardiocircolatoria , insufficienza respiratoria e renale, depressione del sistema nervoso.
La mortalità tardiva, invece, è imputabile alla "sepsi pancreatica", conseguente all'infezione del tessuto necrotico oppure ad un ascesso pancreatico, e conduce a morte il paziente per shock settico, per Multiple Organ Failure Syndrome (M.O.F.S.), per Adult Respiratory Distress Syndrome (A.R.D.S.) (5).
La terapia intensiva consente attualmente di superare la fase iniziale dello shock ipovolemico o pancreatico nella maggioranza dei casi; la mortalità, pertanto, è per lo più tardiva, secondaria alle complicanze settiche (6): la mortalità postoperatoria è dell'8.7% nei pazienti con coltu-

Pervenuto in Redazione il 23 Febbraio 2002

ra della necrosi negativa e si impenna fino a raggiungere il 37.8% in caso di positività della coltura.
La pancreatite acuta a evoluzione necrotizzante, infatti, è frequentemente complicata dalla sovrapposizione batterica che consegue alla translocazione batterica intestinale durante le fasi di ipoperfusione e di shock. Per translocazione intestinale si intende il passaggio di batteri, vivi o morti, e di prodotti batterici (esotossine, frammenti della parete cellulare) dal lume intestinale in altri siti sterili extraintestinali (7).Le modalità di tale translocazione sono riconducibili a due meccanismi: i batteri translocano attraverso le giunzioni intercellulari non più ermetiche della mucosa oppure utilizzando i macrofagi come carriers (4, 8, 9, 10). L'infezione della necrosi acuta pancreatica, come già detto, è solitamente provocata dai più comuni germi Gram-negativi intestinali (6): escherichia coli, enterobacter, enterococcus, pseudomonas aeuriginosa, proteus, e. bacteroides.
L'infezione del tessuto pancreatico necrotico presenta con il trascorrere dei giorni una incidenza tipicamente esponenziale, risultando del 23% durante la prima settimana e del 71.4% nel corso della terza settimana (6).
L'infezione della necrosi pancreatica, inoltre, mostra peculiarità fisiopatologiche che rendono difficoltoso il suo contenimento: l'elevata attività enzimatica dell'essudato favorisce l'estensione della necrosi infetta a tessuti pancreatici e peripancreatici inizialmente indenni; risulta inoltre evidente una multifocalità della necrosi infetta a evoluzione non sincrona; il tessuto cellulare lasso retroperitoneale, infine, non contrappone alcuna funzione di barriera al devastante dilagare del processo necrotico infetto (11).
È tuttavia opportuno comprendere con chiarezza attraverso quali meccanismi la necrosi acuta pancreatica si infetta frequentemente con la flora batterica intestinale. La pancreatite acuta necrotizzante (Tabella I) può determinare shock ipovolemico oppure shock pancreatico, entrambi responsabili di instabilità emodinamica sistemica che può manifestarsi come sindrome da bassa gittata oppure come sindrome maldistributiva. Alla instabilità emodinamica sistemica conseguono profonde alterazioni del macro e microcircolo splancnico, artefici per un verso del danno della mucosa intestinale e, per un altro verso, di sindromi acute da ischemia splancnica (12): colite ischemica, ischemia mesenterica non occlusiva, enterocolite necrotizzante del neonato, erosioni e ulcera da stress, epatite ischemica, colecistite alitiasica, pancreatite ischemica.
Quest'ultima costituisce attualmente un'entità nosologica ben definita. È, infatti, una pancreatite acuta che si manifesta dopo un periodo di instabilità emodinamica sistemica, in assenza di fattori predisponenti. Dal punto di vista eziopatogenetico l'ischemia determinerebbe la rottura dei granuli zimogeni con conseguente liberazione di enzimi pancreatici e autodigestione pancreatica, configurandosi in tal modo il quadro della pancreatite acuta (13). Sono state ipotizzate compartecipazioni patogenetiche quali l'attivazione del complemento, delle piastrine e dei neutrofili, come pure la formazione di microcalcoli in bile litogena (14). Per quanto attiene la patologia associata, infine, concomita frequentemente insufficienza renale acuta (15).
Il danno a carico della mucosa intestinale è al contempo strutturale e funzionale, determinato sì dall'ischemia, ma soprattutto dalla successiva fase di riperfusione della mucosa durante la quale gli enterociti e le cellule endo-

Tab. I



teliali del microcircolo splancnico liberano massive quantità di radicali liberi dell'ossigeno, responsabili di stress ossidativo cellulare e tissutale (16). Il danno della mucosa intestinale comporta la perdita della sua funzione di barriera con conseguente translocazione batterica e infezione della necrosi acuta pancreatica. In caso di pancreatite acuta necrotizzante un meccanismo favorente la translocazione batterica intestinale è costituito dall'ileo paralitico (4). La stasi intestinale, infatti, comporta aumento della carica batterica intraluminale e distensione intestinale, alle quali conseguono per un verso assottigliamento della parete intestinale e, per altro verso, apertura degli shunts artero-venosi sieromuscolari e inevitabile ulteriore riduzione del flusso ematico alla mucosa intestinale.

Partendo dalla pancreatite acuta, tuttavia, si può giungere alla instabilità emodinamica sistemica e relative implicazioni, fino alla necrosi pancreatica infetta, non soltanto attraverso lo shock ipovolemico oppure pancreatico, ma anche attraverso un percorso che conduce alla Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) (17) e, pertanto, alle gravi turbe emodinamiche sistemiche e splancniche a essa correlate (Tabella II).

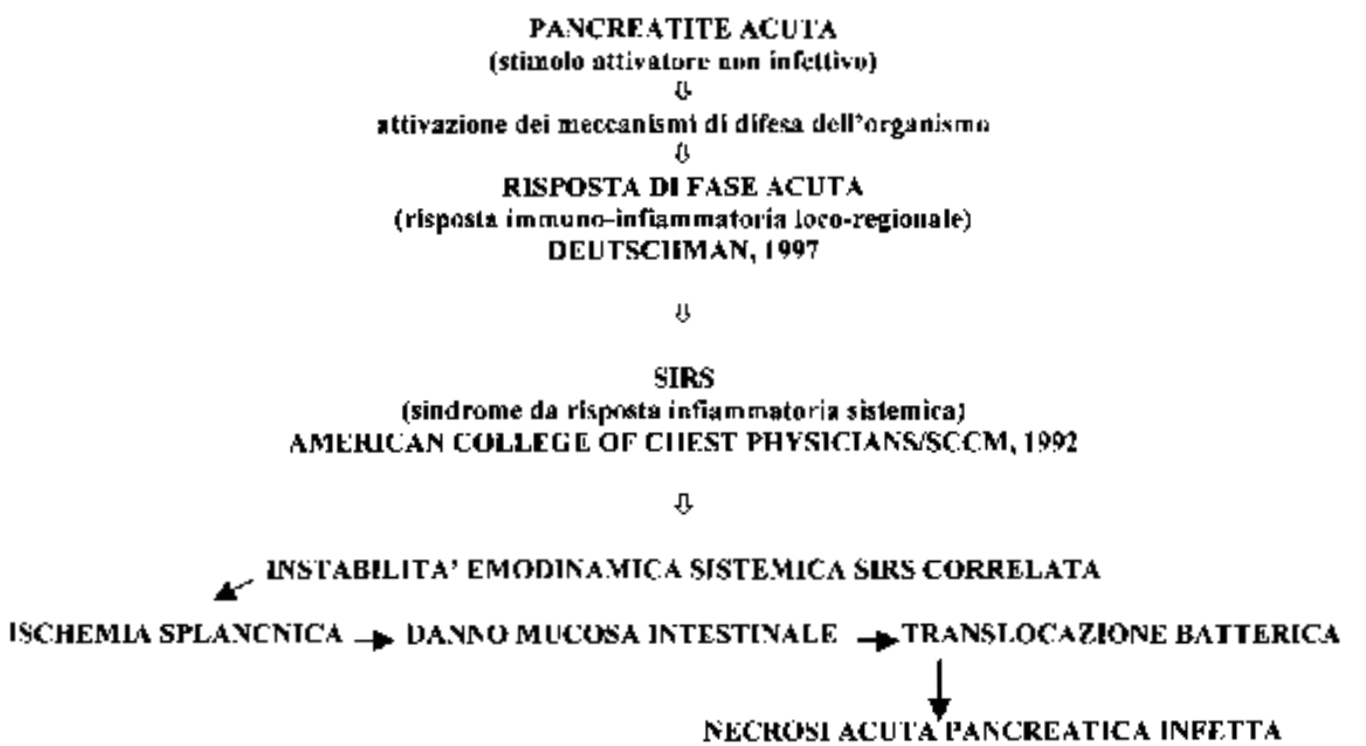
In tal caso, infatti, la pancreatite acuta agisce da stimolo attivatore non infettivo dei meccanismi di difesa dell'organismo, dando adito a una risposta immuno-infiammatoria definita "Risposta di fase acuta" (18), a estensione locoregionale in quanto circoscritta alla sede dell'insulto, finalizzata ad arginare e neutralizzare l'agente lesivo e le sue conseguenze, oltre che a ricostituire gradualmente i tessuti lesi.

Talvolta, tuttavia, si determina una amplificazione incontrollata e sistemica della risposta di fase acuta, dovuta a diffusione ubiquitaria dei mediatori proinfiammatori, nota come SIRS (17). Quest'ultima, diversamente dalle finalità protettive perseguite dalla risposta di fase acuta, può ingenerare gravi alterazioni dell'omeostasi multisistemica e manifestarsi con una vasta gamma di quadri clinici, fino a esitare in una disfunzione d'organo singola o multipla (MODS= Multiple Organ Dysfunction Syndrome) o in una insufficienza d'organo conclamata singola o multipla (MOFS). Le severe alterazioni emodinamiche sistemiche e splancniche SIRS-correlate possono esitare nell'ischemia splancnica, nel danno della mucosa intestinale, nella traslocazione batterica e, infine, nella possibilità che la necrosi acuta pancreatica divenga sede di infezione.

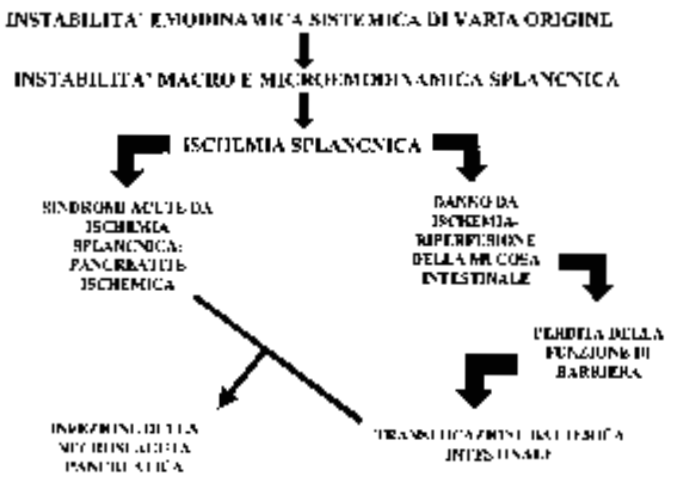
In entrambi i percorsi finora esaminati, che conducono dalla pancreatite acuta necrotizzante alla sua infezione mediata dalla translocazione batterica intestinale, emerge quale elemento comune ed essenziale l'instabilità emodinamica sistemica, capace di innescare quella cascata di eventi che si succedono e si embricano fino alla realizzazione della necrosi pancreatica infetta.

È pertanto possibile concludere che l'instabilità emodinamica sistemica, qualunque sia la sua origine, può causare, tra l'altro, una necrosi acuta pancreatica infetta (Tabella III).

Tab. II



Tab. III



L'ischemia splancnica e intestinale conseguente alla instabilità emodinamica sistemica, infatti, può determinare per un verso una pancreatite ischemica e, per altro verso, la traslocazione batterica intestinale, con il risultato finale che quest'ultima possa a sua volta infettare la necrosi acuta pancreatica.

In tema di correlazioni fisiopatologiche tra pancreatite acuta necrotizzante e translocazione batterica intestinale corre l'obbligo di ricordare che quest'ultima non soltanto è responsabile dell'infezione della necrosi pancreatica, ma è anche artefice di due della complicanze più temibili della pancreatite acuta necrotizzante: la MOFS e l'ARDS.

Alla MOFS correlata alla pancreatite acuta e mediata dalla SIRS oppure dallo shock ipovolemico o pancreatico si è fatto cenno precedentemente: l'instabilità emodinamica sistemica e splancnica, la conseguente ischemia-riperfusione splancnica e intestinale, il danno strutturale e funzionale della mucosa intestinale e la translocazione batterica giustificano l'insorgenza di quadri di disfunzione o insufficienza multiorgano (MODS e MOFS).

Altra grave complicanza della pancreatite acuta necrotizzante è l'ARDS, che riconosce meccanismi fisiopatologici anch'essi correlati alla translocazione batterica intestinale. L'ARDS può essere determinata da una lesione polmonare diretta (trauma toracico; polmonite; embolia; inalazione di tossici o di succo gastrico; ecc.) o da lesione polmonare indiretta (politrauma; sepsi; shock di diversa natura, anche se più frequentemente implicato lo shock settico; trasfusioni massive; CID; pancreatite acuta; etc..). L'ARDS da pancreatite acuta, pertanto, è causata da una lesione polmonare indiretta ed è anche definita come ARDS di origine extrapolmonare. Quest'ultima è presumibilmente ingenerata dall'attivazione dell'asse intestino-fegato-polmone (GUT-LIVER-LUNG AXIS). L'instabilità emodinamica sistemica e splancnica correlata alla pancreatite acuta necrotizzante e l'ischemia-riperfusione intestinale che ne consegue promuovono la translocazione batterica e la massiva inondazione del fegato da parte di endotossina, batteri e citochine trasportate dal circolo portale (19). Le cellule di Kupffer, fagociti mononucleati distribuiti ubiquitariamente lungo la rete sinusoidale epatica e che costituiscono l'80% del sistema istiocitico-macrofagico dell'organismo, reagiscono a questa aggressione con la produzione di grandi quantità di TNF alfa e di ossido nitrico. Anche gli epatociti, come pure gli endoteli del microcircolo splancnico, reagiscono all'insulto ischemia-riperfusione splancnica con la liberazione massiva di radicali liberi dell'ossigeno. Il fegato, ormai in preda a una condizione di insufficienza funzionale, non è più in grado di espletare una adeguata azione di filtro e protezione nei confronti del polmone che, massivamente inondato dai mediatori proinfiammatori, può diventare sede di una lesione acuta ARDS-evolutiva.

La migliorata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici della necrosi acuta pancreatica infetta e delle sue correlazioni patogenetiche con la translocazione batterica intestinale consentono attualmente l'adozione di presidi terapeutici più mirati soprattutto in senso profilattico.

La profilassi dell'infezione della necrosi acuta del pancreas è basata su molteplici provvedimenti quali:

- conseguimento della stabilità emodinamica centrale, emendando la condizione di shock iniziale;
- normalizzazione della perfusione splancnica;
- antibioticoprofilassi.
- nutrizione enterale minima precoce

Il conseguimento della stabilità emodinamica centrale è affidato alla ottimizzazione del trasporto di ossigeno ai tessuti periferici (DaO_2) (20) e alla stabilizzazione della gittata cardiaca attraverso la normalizzazione del precarico, dell'inotropismo e del post-carico (21).

La ottimizzazione di DaO_2 richiede (20):

- concentrazione di emoglobina di almeno 10g/dl;
- percentuale di emoglobina ossigenata (SaO_2) >92%;
- ematocrito non inferiore al 30%;
- impiego di elevate frazioni inspirate di ossigeno.

L'intervento sul precarico finalizzato alla sua normalizzazione e, conseguentemente, alla stabilizzazione della gittata cardiaca prevede il ripristino della volemia attraverso la congrua infusione di liquidi (22). In tal senso sono da preferire le soluzioni colloidali (soluzioni di albumina al 5%, plasma expanders) per la più rapida efficacia e per i volumi minori richiesti per il conseguimento dell'espansione volemica (23). Le soluzioni di albumina al 5%, inoltre, svolgono attività scavenger nei confronti dei radicali liberi dell'ossigeno (24).

L'intervento sull'inotropismo prevede l'impiego di farmaci inotropo-positivi, diversificati a seconda che si tratti di sindrome da bassa gittata o maldistributiva per le loro differenti implicazioni emodinamiche.

Anche l'intervento sul post-carico va differenziato secondo che si tratti di sindrome maldistributiva o da bassa gittata.

Nella sindrome maldistributiva la terapia farmacologica

deve conseguire un sensibile incremento delle resistenze periferiche attraverso l'impiego di noradrenalina associata a dopamina oppure a dobutamina (13).
Nella sindrome da bassa gittata la terapia deve determinare una drastica riduzione delle resistenze periferiche che si contrappongono all'attività sistolica del ventricolo sinistro, anche con l'impiego di più farmaci quali la dopamina associata a dobutamina oppure a inibitore delle fosfodiesterasi III, oppure ancora l'utilizzazione contemporanea dei tre farmaci sopra indicati.
L'ottimizzazione della perfusione splancnica è finalizzata alla prevenzione e al contenimento dei danni prodotti sul distretto splancnico dall'ischemia che consegue alla instabilità emodinamica sistemica.
La dopamina, dotata di azione vasodilatatrice splancnica, è utilizzata nella sindrome da bassa gittata, sia a basse sia ad alte dosi, evidenziando a posologia più elevata un effetto inotropo-positivo. In virtù della sua attività vasodilatatrice risulta efficace nel proteggere la mucosa intestinale dall'insulto ischemico, anche quando associata a noradrenalina o a dobutamina (13).
La dopexamina, nuovo farmaco inotropo-positivo, ha mostrato buona efficacia nell'ottimizzare la perfusione splancnica durante l'instabilità emodinamica da sindrome da bassa gittata (25), come pure da sindrome maldistributiva, soprattutto in casi di shock settico (26).
L'antibioticoprofilassi, infine, prevede:

- antibioticoprofilassi per via sistemica;
- decontaminazione selettiva dell'apparato gastro-intestinale (SDD).

Per quanto attiene l'antibioticoprofilassi per via sistemica, l'imipenem somministrato endovena è risultato efficace nel ridurre in maniera significativa l'insorgenza di infezione su necrosi acuta pancreatica, non mostrando invece alcuna capacità nel diminuire la percentuale di mortalità (27).
La decontaminazione selettiva dell'apparato gastrointestinale è finalizzata alla prevenzione della translocazione batterica, avvalendosi di terapia antibiotica mirata contro i microrganismi abitualmente implicati, salvaguardando tuttavia la flora microbica saprofita.
La SDD si articola in molteplici provvedimenti (28): antibioticoprofilassi orale e sistemica; vigile monitoraggio microbiologico oro-faringeo e gastrointestinale.
L'antibioticoprofilassi sistemica prevede l'impiego per quattro giorni dell'associazione farmacologica di cefotaxime e gentamicina (29).
L'antibioticoprofilassi orale consiste nel somministrare, per os o attraverso il sondino naso-gastrico, antibiotici non riassorbibili e, pertanto, ad azione topica Solitamente è adottato il protocollo PTA (Poilmixina E, Tobramicina e Anfotericina B) che si avvale, tra l'altro, della specifica proprietà della Polimixina E di legare e inattivare l'endotossina (30).
La capacità della SDD di ridurre la mortalità è da alcuni riconosciuta nella misura del 20% (28), da altri negata (29).
È tuttavia concordemente riconosciuta alla SDD la capacità di contenere l'incidenza di infezioni intercorrenti, specialmente polmonari.
La decontaminazione selettiva orale è ininfluente sulla mortalità precoce (16% con SDD vs 15% casi-controllo), risultando invece efficace nel ridurre significativamente la mortalità tardiva (7% con SDD vs 23% casi-controllo), come pure la mortalità totale (31% con SDD vs 55% casi-controllo) della necrosi acuta pancreatica infetta (31).
Infine, se la necrosi acuta pancreatica diviene infetta nonostante SDD le colture batteriche documentano la sola presenza di batteri Gram-positivi (31).
La nutrizione enterale minima precoce, infine, da attuare non appena compatibile con le condizioni cliniche del paziente, comporta almeno due indiscutibili benefici: per un verso la riattivazione del circolo entero-epatico, grazie al quale i nutrienti vengono elaborati nel fegato prima di essere resi disponibili per il fabbisogno di altri organi; per altro verso la nutrizione enterale, sia pure minima, evita l'instaurarsi dell'atrofia dei villi intestinali, conseguente a disattivazione del transito dei nutrienti nel tubo digerente e unanimemente considerata importante causa predisponente alla translocazione batterica.

Riassunto

Gli Autori puntualizzano le correlazioni patogenetiche esistenti tra la necrosi acuta pancreatica infetta e la translocazione batterica. Sottolineano che l'infezione della pancreatite acuta necrotizzante avviene abitualmente ad opera dei più comuni germi Gram-negativi intestinali che translocano conseguentemente alle alterazioni strutturali e funzionali della mucosa intestinale prodotte dalla ischemia-riperfusione della stessa, in seguito alla instabilità emodinamica sistemica e ai suoi riverberi sulla macro e microcircolazione splancnica in generale e intestinale in particolare.
L'instabilità emodinamica sistemica è indicata quale comune denominatore di fenomeni fisiopatologici molteplici e di diversa natura (shock ipovolemico; shock pancreatico o tossiemia pancreatica; SIRS) che, indotti dalla necrosi acuta pancreatica, conducono a una via comune costituita per l'appunto dalle severe alterazioni emodinamiche sistemiche, capaci di promuovere una cascata di eventi sfavorevoli che giungono, attraverso i meccanismi precedentemente descritti, fino alla translocazione batterica intestinale e alla infezione della necrosi acuta pancreatica.
Poiché l'instabilità emodinamica sistemica di qualunque origine, e pertanto anche non indotta da una pancreatite, può determinare per un verso translocazione batterica e per altro verso una pancreatite acuta ischemica, quest'ultima annoverata tra le sindromi acute da ischemia splancnica, può verificarsi che i due fenomeni fisiopatologici suddetti interagiscano sfavorevolmente tra loro

e concorrano all'insorgenza di una pancreatite acuta necrotizzante infetta.
Gli Autori, inoltre, ribadiscono che le migliorate conoscenze fisiopatologiche in tema di necrosi acuta pancreatica infetta e delle sue correlazioni patogenetiche con la translocazione batterica intestinale consentono attualmente l'attuazione di provvedimenti terapeutici più mirati, specialmente per quanto attiene la profilassi dell'infezione della necrosi acuta pancreatica. Tale profilassi è basata sul conseguimento della stabilità emodinamica centrale, sulla normalizzazione della perfusione splancnica e sulla antibioticoprofilassi. Quest'ultima si avvale della antibioticoprofilassi per via sistemica (imipenem e.v.) e della decontaminazione selettiva dell'apparato gastrointestinale (SDD). La SDD prevede la antibioticoprofilassi orale (protocollo PTA) e sistemica (cefotaxime e gentamicina), oltre che un vigile monitoraggio microbiologico e gastro-intestinale. Se ancora controversa è l'efficacia dell'SDD nel ridurre la mortalità, è invece concordemente riconosciuta la sua capacità di contenere l'incidenza delle infezioni intercorrenti, soprattutto polmonari. Secondo alcuni Autori, infine, la decontaminazione selettiva orale è ininfluente sulla mortalità precoce, mentre è efficace nel ridurre significativamente la mortalità tardiva e la mortalità totale della necrosi acuta pancreatica infetta.
Parole chiave: Necrosi acuta pancreatica, translocazione batterica intestinale.

Bibliografia

1) D'Egidio A.: *Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection.* Br J Surg, 78:133-137, 1991.

2) Bradley E.L.: *Operative management of acute pancreatitis ventral open packing.* Hepatogastroenetrology, 38:134-138, 1991.

3) Berger H.G.: *Operative management of necrotizing pancreatitis-necrosectomy and continuous closed postoperative lavage of the lesser sac.* Hepatogastroenetrology, 38:129-133, 1991.

4) Nespoli A., Assisi A., Papotti R., Negri P., Bordali E.: *La traslocazione batterica intestinale nella patogenesi della necrosi pancreatica infetta.* Arch e Atti Soc It Chir, Ed. L. Pozzi, 3, 194-198, 1996.

5) Andreoni B.: *Il trattamento "aperto" della necrosi pancreatica infetta. Metodica e risultati.* Arch e Atti Soc It Chir, Ed. L. Pozzi, 3, 158-170, 1996.

6) Berger H.G., Bittner R., Block S., Buchler M.: *Bacterial contamination of pancreatic necrosis.* Gastroenterology, 91:433-438, 1986.

7) Wells C.L.: *Bacterial translocation: intestinal epithelial permeability.* In J. Rombeau: *Gut dysfunction in critical illness.* Springer, 131, 1996.

8) Deitch E.A., Ma L., Ma J.W., Grisham M.B., Granger D.N., Specian R.D., Berg R.D.: *Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice.* J Clin Invest, 84:36-42, 1989.

9) Fink M.P.: *Whyte GI tracts is pivotal in trauma, sepsis and MOF.* J Crit Illness, 6:253, 1991.

10) Epstein M.D., Tchervenkov J.I., Alexander J.W., Johnson J.R., Vester J.W.: *Increased Gut Permeability Following Burn Trauma.* Arch Surg, 126:198-200, 1991.

11) Tiberio G., Chiara O.: *Diagnosi e trattamento della necrosi acuta pancreatica grave.* Arch e Atti Soc It Chir, Ed. L. Pozzi, 3, 143-147, 1996.

12) Bastidas J.A.: *Mesenteric vascular insufficiency.* In T. Yamada: *Textbook of gastroenterology.* Lippincott, 2490-2519, 1995.

13) Coraggio F.: *Lo shock settico.* Atti III Congr Naz Feder It Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso. In folio, Torino, 154, 1996.

14) Little J.M.: *Gallstone formation after major abdominal surgery.* Lancet, 337:1135-7, 1991.

15) Lefor A.T.: *Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass.* Arch Surg, 127:1225-30, 1992.

16) Granger D.N.: *Ischaemia-Reperfusion injuri: role of oxigen derived free radicals.* Acta Physiol Scand, 548:47-63, 1986.

17) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: *Definitions of sepsis and organ failure and giudelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit Care Med, 20:864-74,1992.

18) Deutschman C.: *Care of the patient with sepsis or the systemic inflammatory response syndrome*. In M.J. Murray: *Critical care medicine: Perioperative management.* Lippincott, 631, 1997.

19) Deitch E.A.: *Overwiew of multiple organ failure: state of the art.* Crit Care Med, 4:131, 1993.

20) SCCM Fundamental Critical Care Support National Committee '96: *Shock. Course Text.* Society of CCM, 76, 1996.

21) Balzanelli M., Coraggio F.: *Fisiopatologia della MOFS: il ruolo dell'apparato gastrointestinale.* In F. Coraggio et al.: *I quaderni dell'emergenza,* Essebieemme Ed., 77-79, 1998.

22) Matuschak G.: *Progression to Multiple Organ System Failure.* In J. Civetta: *Critical care*. Lippincott, 343, 1997.

23) Langer M.: *Valutazione funzionale e terapia di supporto nella sepsi e nello shock settico.* In A. Pagano, G. Privitera, R. Esposito: *Le infezioni ospedaliere: clinica e terapia.* Intramed Communications, 187-203, 1993.

24) Civetta J.: *Splanchnic flow and resuscitation.* In J. Civetta: *Critical care*. Lippincott, 444, 1997.

25) Nordin A.: *Dopexamine improves liver oxygenation during crystalloid resuscitation from experimental haemorragic shock.* Critical Care Med, 25:663-668, 1997.

26) Balzanelli M.G.: *Dopexamine hydrocloride versus dopamine in septic shock: effects on splanchnic perfusion.* Int Care Med, 23 (suppl. 1):55, 1997.

27) Pederzoli P.: *A randomized multicenter trial of antibiotic prophylaxis of septic complication in acute necrotizing pancreatitis with Imipenem.* Surg Gynecol Obst, 176:480-483, 1993.

28) Stoutenbeek C.P.: *Selective decontamination of the digestive tract.* In J.L. Rombeau: *Gut dysfunction in critical illness.* Springer, 189, 1996.

29) Garrad C.: *SIRS, sepsis syndrome and related disorders. Principles and practice of critical care.* Blackwell Science, 614, 1997.

30) Mautschak G.: *Multiple organ system failure: cilinical expression,*

pathogenesis and therapy. In J. Hall: *Principles of critical care,* 2th ed., Mc Graw Hill, 221, 1998.

31) Luiten E.J.: *Controlled clinical trials of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis.* Ann Surg, 222:57-65, 1995.

Commento Commentary

Prof. Giovanni SERIO
Dott. Gerardo MANGIANTE

Cattedra di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Verona

La translocazione batterica, intesa come processo patologico di superamento della barriera intestinale da batteri o prodotti batterici, è una delle più importanti acquisizioni dell'ultimo decennio e l'infezione della necrosi in corso di pancreatite acuta severa è uno dei campi di studio più frequentemente adottati.
La crisi emodinamica (fino allo shock enzimatico o ipovolemico) con le gravi alterazioni del microcircolo, la paresi intestinale, l'arresto dell'alimentazione orale costituiscono le basi fisiopatologiche delle alterazioni della flora intestinale e del danno della mucosa intestinale con perdita della sua funzione di "barriera".
Il lavoro di Miniello e Coll. è una dettagliata messa a punto della complessa fisiopatologia connessa alla pancreatite acuta severa di cui la traslocazione batterica costituisce un importante tassello destinato, attraverso l'infezione della necrosi e le conseguenti ripercussioni settiche sistemiche, a interferire pesantemente sulla prognosi della malattia.
Analizzati i complessi aspetti fisiopatologici gli Autori tracciano le linee per la profilassi e la terapia della contaminazione della necrosi: l'ottimizzazione della perfusione splancnica e l'antibiotico profilassi finalizzata alla decontaminazione dell'apparato digerente ed alla prevenzione dell'infezione a livello di necrosi.
A queste linee, pienamente condivisibili, andrebbero, tuttavia, aggiunti nuovi strumenti offerti dai risultati di recenti ricerche: la precoce nutrizione enterale e l'utilizzazione di probiotici.
Contrastare l'insorgenza di una reazione infiammatoria diffusa si è sempre dimostrato estremamente difficoltoso, probabilmente per l'enorme e complesso concatenamento di fattori che entrano in gioco. La "tempesta citochinica" si sviluppa in tempi rapidissimi e tali da impedire una qualsiasi efficace azione terapeutica, che non sia, forse, profilattica (1).
Nei confronti dell'end point oggi ritenuto principale, la prevenzione dell'infezione della necrosi pancreatica (locale) e delle sue conseguenze sistemiche, esiste ormai il convincimento che si debba preservare l'integrità della funzione di barriera della mucosa intestinale tutta, scopo che si raggiunge utilizzando il nutrimento diretto della mucosa come primary care, e non tanto come mero apporto di calorie e supporto nutrizionale. Esistono ormai molte evidenze che una Early Enteral Nutrition (EEN) è in grado di contrastare il fenomeno della traslocazione e di ridurre la quota di infezione della necrosi (2, 4).
Tutte le linee-guida delle maggiori Società chirurgiche in tema di pancreatite sono oggi improntate in questa direzione. La terapia antibiotica non ha portato sostanziali risultati, anzi non ha fatto che accentuare l'insorgenza di resistenze e nuove, mal dominabili, più drammatiche fonti di infezione come i funghi ed i gram positivi (5).
Forse oggi non è solo futuribile ipotizzare non un percorso di annientamento dei germi intestinali: il 90% dei quali, denominati probiotici, è in realtà una popolazione di difesa. Ma piuttosto un loro potenziamento, prediligendo una microbial interfence therapy (MIT) ad una terapia antibiotica.
In un modello personale di pancreatite (5) abbiamo potuto dimostrare una riduzione significativa dell'infezione da traslocazione non solo nei linfonodi mesenterici ma anche nella necrosi pancreatica con la somministrazione di generosi dosi di Lactobacillus plantarum 299, un ceppo con una alta competitività recettoriale con l'Escherichia coli.

Bacterial translocation determines the overcome of enteric mucosal barrier by endotoxins and inhabitant bacteria. The final result is infection of pancreatic necrosis, the most important cause of death for the patient during severe pancreatitis. The events leading to shock syndrome, such as microcirculation derangement, ileus and starvation, bacterial overgrowth, induce mucosa intestinal barrier damage and a wide activation of cytokines cascade, Miniello's and Co-workers paper is a full and detailed up-to-date of these phisyopathologic events: bacterial translocation is the miliary stone of the concatenation causing infection.
To contrast the onset of so-called cytokines storm is hard: the onset of the cascade is immediate after the trauma. Every drugs failed to prevent the onset of the systemic inflammatory syndrome.
So, to fight the onset of necrosis infection should be the primary end point of our therapy.
Previous reports demonstrated enteral way of nutritional support (EN) to critically ill patients significantly reduces septic *complications when compared with total parenteral nutrition (2, 4).*

Although the improvement of prognosis with administration of new antibiotic, drugs reducing infection and consequently mortality rate (9), so far the amount of infected necrosis is still too high and in the next future the rate of microbe resistance will be more and more increasing as new pathogens are emerging such as Enterococchi and fungi (5).
Moreover, bacterial resistance are becoming very common on surgical and ICU wards.
WHO already claimed for new strategies to fight surgical infection as antibiotics will become more and more obsolete in the future4, as it stated we are by now at the end of antibiotics era. An alternative proposal to antibiotics is increasing of the saprophytic flora of the gut, reducing starvation before and after surgery to protect the barrier function of the intestinal mucosa (2, 3).
In a personal model of severe pancreatitis in rats we demonstrated a significant reduction of bacterial translocation not only in mesenteric nodes but in pancreatic necrosis as well with supply 4 days before and 4 days after of high amount of L. plantarum 299, a strain with very high adherence to capacity to colic mucosal celis and showing antagonism versus Escherichia coli (5).

Bibliografia

1) Norman J.: *The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis.* Am J Surg, 175:76-83, 1998.
2) Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N. et al: *Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial.* Br J Surg, 84:1665-1669, 1997.
3) Windsor A.C.J., Kanwar S., Li A.K.G. et al.: *Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis.* Gut, 42:431-435, 1998.
4) C1ave S.A., Greene L.M., Snider H.L. et al.: *Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis.* J Parent Ent Nutr, 21:14-20, 1997.
5) WHO scientific working group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents, Geneva, WHO, 1994.
6) Mangiante G., Colucci G., Canepari P. et al: *Lactobacillus plantarum reduces infection of panctreatic necrosis in experimental acute pancreatitis.* Dig Sun, 18(1):47-50, 2001.

Autore corrispondente:

Prof. Stefano MINIELLO
D.A.C.T.I - Sez. Chirurgia Gen. Vascolare - Policlinico
Piazza G. Cesare, II
BARI
Tel.: 080-5478856
Cell.: 330-508940