

Pancreatitis aguda tras anestesia con propofol en un adolescente tratado con anfotericina B liposomal

Sr. Editor:

La pancreatitis aguda no es una causa frecuente de dolor abdominal en pediatría. Las tres causas principales de inflamación pancreática en niños y adolescentes son los traumatismos, fármacos e infecciones virales¹. La lista de fármacos relacionados con la pancreatitis cada vez es mayor. Existen fármacos cuya relación con la inducción de pancreatitis consiste en la aparición en la literatura médica de una o varias referencias en este sentido y la repetición de estos casos es lo que hace tener un mayor conocimiento sobre el tema. La patogénesis todavía es desconocida, y su evolución benigna y autolimitada tras retirar la medicación². Se presenta el caso de una pancreatitis aguda tras el uso de propofol como anestésico, en un adolescente tratado con anfotericina B liposomal por un proceso intercurrente.

Se trata de un paciente varón de 14 años afectado de osteosarcoma tibial izquierdo con metástasis pulmonares intervenido (extirpación del tumor y colocación de prótesis endomedular, con posterior resección de 35 nódulos pulmonares), en fase de quimioterapia pos-

quirúrgica del protocolo SEOP-OS-M2000 (último ciclo 3 semanas antes con metotrexato). Recibía profilaxis para *Pneumocystis carinii* con trimetoprima-sulfametoxazol. Permanecía ingresado, desde hacía 15 días, por infección de la herida quirúrgica de la pierna izquierda por *Pseudomonas aeruginosa* y coinfección por *Fusarium*. Inicialmente se realizó limpieza y desinfección de la herida más cobertura con duramadre en quirófano, y comenzó antibioticoterapia con imipenem y ciprofloxacino añadiendo, una semana después, anfotericina B liposomal (250 mg/día). Se procedió a una nueva limpieza de la herida y cobertura con Biobrane® (colágeno y silicona) bajo anestesia. La inducción anestésica, para un peso de 50 kg, se llevó a cabo con propofol (100 mg), fentanilo (100 µg) y rocuronio (25 mg) y el mantenimiento con propofol (50 mg/h). No sucedieron incidencias reseñables durante la intervención y la duración de la anestesia fue de 45 min. A las 12 h comenzó de forma brusca con dolor abdominal muy intenso, náuseas y vómitos. En la exploración física llamó la atención una defensa abdominal involuntaria con gran dolor epigástrico a la palpación y ausencia de ruidos intestinales. La analítica de sangre mostró: hemoglobina, 8,9 g/dl; hematocrito, 26,1%; leucocitos, $9,9 \times 10^9/l$ (neutrófilos, 87,8%; linfocitos, 7,4%; monocitos, 3,5%); plaquetas, $103 \times 10^9/l$; glucosa, 175 mg/dl; potasio, 1,6 mEq/l; amilasa, 103 U/l (valores normales [VN], 30-110); proteína C reactiva (PCR), 23 mg/l, y resto sin interés. En la radiología simple de abdomen se observó un asa centinela en el marco cólico derecho y en la ecografía, líquido libre subhepático y alrededor del bulbo duodenal. Ante la persistencia de la sintomatología se repitió la analítica 6 h más tarde comprobándose un aumento de la amilasa y lipasa (281 y 2.057 U/l, respectivamente). Una TC abdominal con contraste confirmó el diagnóstico de pancreatitis alitiásica grado medio. Se instauró reposo digestivo, sueroterapia y analgesia con meperidina. Ante la sospecha de que el origen de la pancreatitis estuviera inducida por fármacos se suspendió la administración de trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino y la anfotericina B liposomal. El pico máximo de amilasa (516 U/l) y lipasa (> 4.000 U/l) se evidenció a las 24 h y se normalizó a las 48 y 96 h, respectivamente. Los triglicéridos, al cuarto día de iniciado el cuadro, fueron de 194 mg/dl (VN, 50-150). La evolución fue favorable y se le dio el alta sin complicaciones 10 días después.

De los fármacos que recibió el paciente, la pancreatitis aguda se encuentra descrita como efecto adverso con tres de ellos: propofol (Dipriván®), anfotericina B liposomal (Ambisome®) y trimetoprima-sulfametoxazol³⁻⁹.

Respecto al propofol, actualmente en la literatura especializada hay aproximadamente 20 casos de sospecha de pancreatitis aguda con su empleo, tanto administrado en bolo como tras perfusiones más largas³. El hecho de que el propofol se administre en una emulsión de alto contenido lipídico (aceite de soja y glicerol), y que en algunos casos se han apreciado una hipertrigliceridemia tras su administración, hace pensar que el aumento de los triglicéridos sería el desencadenante de la pancreatitis, sin que pueda descartarse un efecto directo del propio propofol³⁻⁶.

Con la anfotericina B liposomal está menos descrito el desarrollo de pancreatitis. Un estudio realizado a 31 niños sometidos a autotrasplante de células madre, que recibieron profilácticamente anfotericina B liposomal (1 mg/kg, 3 veces por semana), muestra que en cinco se produjo un aumento transitorio de la lipasa durante o tras el tratamiento y, de ellos, tres presentaron signos clínicos de pancreatitis. Los mecanismos implicados son de nuevo desconocidos; pero se postula que pueda deberse a la sobrecarga lipídica o a un efecto tóxico directo de los liposomas o la anfotericina sobre el páncreas⁷.

Por último, existen notificaciones de una más que probable relación entre pancreatitis y el uso del trimetoprima-sulfametoxazol^{2,8,9}. Aunque existen casos de reexposición positiva, el escaso número de ocurrencias hace que, para algunos autores, la relación no sea definida⁹. El comienzo puede retrasarse desde 5 días a 4 semanas tras iniciar el tratamiento. La lesión pancreática se produciría por un mecanismo de hipersensibilidad activado por el componente sulfamida, ya que de forma concomitante suele haber otras manifestaciones clínicas indicativas como erupciones, fiebre y eosinofilia. En la mayor parte de los casos descritos se asocia con hepatitis tóxica^{2,9}. Nuestro paciente no presentaba ninguna de estas características.

En nuestro caso la secuencia temporal hace sospechar del propofol y de la anfotericina B liposomal como inductores de la pancreatitis. El hecho de que el paciente hubiera sido anestesiado previamente con propofol sin presentar este problema, hace pensar que pudo haber un efecto sinérgico con la anfotericina B liposomal. Tras la aplicación del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna¹⁰, se considera probable que la pancreatitis en este paciente se debiera a la administración simultánea del Dipriván[®] y el Ambisome[®], cuyos excipientes son capaces de producir una sobrecarga lipídica. En cualquier caso, no puede descartarse el efecto directo de los principios activos.

Esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

**R. López Almaraz^a, M.^aM. García Sáiz^b,
A. Montesdeoca Melián^a y G.M.^a Requena Quesada^b**

^aServicio de Pediatría.

Unidad de Oncohematología Pediátrica.

^bServicio de Farmacología Clínica.

Hospital Universitario de Canarias.

La Laguna. Tenerife. España.

Correspondencia: Dr. R. López Almaraz.

P.^o Eugenio López, 4, 2.^o B. 38280 Tegueste. Tenerife. España.

Correo electrónico: ritxil@comtf.es

8. Bartels RH, van der Spek JA, Oosten HR. Acute pancreatitis due to sulfamethoxazole- trimethoprim. South Med J 1992;85:1006-7.
9. Brett AS, Shaw SV. Simultaneous pancreatitis and hepatitis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Am J Gastroenterol 1999;94:267-8.
10. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977;21:247-54.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis in childhood. Pediatr Rev 2000;21:406-12.
2. Doucette D. Drug-Induced acute pancreatitis. Can Pharm J 1998;131:26-32.
3. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. Dig Dis Sci 2002;47:614-8.
4. Dönmez A, Sener M, Candan S, Arslan G. Can we blame propofol for pancreatitis? Pharmacotherapy 1999;19:1181-2.
5. Dönmez A, Arslan G, Pirat A, Demirhan B. Is pancreatitis a complication of propofol infusion? Eur J Anaesthesiol 1999;16:367-70.
6. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. Chest 1999;115:1198-9.
7. Stuecklin-Utsch A, Hasan C, Bode U, Fleischhack G. Pancreatic toxicity after liposomal amphotericin B. Mycoses 2002;45:170-3.