

Alternativas en el manejo de la necrosis pancreática infectada (NPI)

Dr. Enrique Luque-de-León

Introducción

El diagnóstico y manejo de la NPI ha evolucionado rápidamente en los últimos años. Cambios en algoritmos terapéuticos (en especial abordajes más conservadores), han permitido identificar secuelas de la enfermedad que antes no se conocían, y esto (entre otras razones) ha hecho que la clasificación de Atlanta resulte obsoleta en algunos de sus términos. Por otro lado, continúa la búsqueda de parámetros bioquímicos confiables para la identificación de NPI que ofrezcan una alternativa a la aspiración con aguja fina (AAF). También, la importancia de clasificar los cambios en la anatomía del ducto pancreático para el pronóstico y resultados de manejo en pseudoquistes pancreáticos (PSP), se ha extendido a pacientes con NPI. Esto podría llevar a cambios en algoritmos para su evaluación y así establecer la terapéutica con mejores resultados potenciales de acuerdo a la dinámica ductal. Finalmente, innovaciones en técnicas percutáneas guiadas, endoscopia y cirugía de mínima invasión han promovido cambios en las opciones tradicionales de tratamiento. El cirujano debe acompañarse ahora de otros especialistas para formar equipos multidisciplinarios expertos en el manejo de esta patología.

Revisión a la clasificación de Atlanta

La clasificación de Atlanta ha sido recientemente actualizada para clarificar y estandarizar aún más la terminología, mejorando así el manejo clínico y permitiendo evaluar las nuevas terapias más objetivamente. En comparación con la reunión de 40 expertos realizada en Atlanta hace ya casi 20 años,¹ esta actualización ha sido más incluyente ya que se ha llevado a cabo en forma digital con la participación de cientos de interesados en el tema, quienes han aportado sugerencias. Éstas han sido integradas y presentadas posteriormente en distintos foros. Las revisiones propuestas se enfocan en la distinción entre las expresiones "clínicas" y aquellas "morfológicas" (basadas en imagenología). Entre los nuevos términos acuñados se encuentra la necrosis

pancreática (NP) organizada, NP glandular central y el síndrome de desconexión ductal.²

Nuevas alternativas en el diagnóstico de NPI

El diagnóstico oportuno y certero de la NPI es esencial, ya que determina las decisiones terapéuticas a seguir. Mientras la mayoría de los pacientes con NP estéril pueden ser tratados en forma conservadora, aquéllos con NPI y datos de sepsis ameritan intervención de algún tipo. Ninguno de los múltiples sistemas de clasificación pronóstica y/o marcadores bioquímicos de severidad ha demostrado valor en la discriminación de la sepsis asociada a NPI, del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en ausencia de infección. Aunque la AAF continúa siendo el método de elección, el equipo técnico y humano, así como potenciales complicaciones son desventajas frente a un parámetro bioquímico único. La procalcitonina (PCT) se ha confirmado como el único que se correlaciona con la respuesta inflamatoria del huésped a las infecciones con microorganismos. Debido a la discrepancia de resultados en diversos estudios, la utilidad clínica en pancreatitis aguda (PA) es aún controversial. Para aclarar su rol potencial, recientemente se difundieron los resultados del primer estudio prospectivo multicéntrico internacional.³ Fueron 104 pacientes captados en 5 centros europeos dentro de las primeras 96 h del inicio de síntomas. Se midieron PCT y proteína C-Reactiva (PCR) diario por 21 días y después en forma semanal. En contraste con la PCR, la PCT se elevó significativa y tempranamente en pacientes con NPI y falla orgánica múltiple (FOM) asociada que requirieron cirugía ($n = 10$), y en no-sobrevivientes ($n = 8$). La elevación fue moderada en pacientes con NPI sin FOM ($n = 7$); éstos fueron tratados con éxito en forma no quirúrgica. Además, $PCT \geq 3.5 \text{ ng/ml}$ en 2 días consecutivos fue superior a $PCR \geq 430 \text{ mg/l}$ para detectar NPI con FOM o mortalidad con sensibilidad y especificidad de 93 y 88% vs 40 y 100% ($p < 0.01$). La predicción sencilla o combinada de las 2 principales complicaciones fue posible desde el 3er o 4to día de la

Departamento de Cirugía General y Gastrointestinal
Hospital de Especialidades – Centro Médico Nacional Siglo XXI
American British Cowdray Medical Center I.A.P.
México, D.F.
E-mail: eluque@prodigy.net.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medicgraphic.com/cirujanogeneral>

enfermedad con sensibilidad y especificidad de 79 y 93% para PCT \geq 3.8 ng/ml vs 36 y 97% para PCR \geq 430 mg/L ($p < 0.002$). Confirmando estos resultados, la revisión sistemática de todos los estudios publicados a la fecha sobre el tema,⁴ llevó a la selección de 24 estudios. En ésta se pudo corroborar que la medición en suero de PCT es útil en la predicción de severidad en PA (sensibilidad 72%, especificidad 86%), y del riesgo de NPI (sensibilidad 80%, especificidad 91%).

Anatomía ductal pancreática como factor pronóstico

Con la hipótesis de que las lesiones ductales tienen consecuencias en la evolución de la PA severa (PAS), Nealon y cols,⁵ presentan una extensión a su clasificación original utilizada en PsP.⁶ Ésta incluye: tipo I (ducto normal), tipo II (estenosis), tipo III (occlusión o “desconexión” ductal), tipo IV (pancreatitis crónica). Fueron pacientes tratados entre 1985 y 2006 tanto con PA y PsP, como con PAS y/o NP. El análisis de los resultados se hace por separado, y para esta revisión incluyó sólo lo referente a pacientes con PAS y/o NP. La anatomía ductal fue evaluada en forma rutinaria mediante CPRE, CRMN o mediante la inyección de contraste en un drenaje colocado en forma percutánea (PC) o quirúrgica. Los autores sugieren que mientras la CRMN puede hacerse en cualquier momento, la CPRE, por la posibilidad de sobreinfección, se haga hasta que se vaya a realizar alguna intervención. La categorización de la anatomía ductal se utilizó para correlacionar con la evolución de los ataques iniciales (estancia en cuidados intensivos (UCI), FO, SRIS, resolución o persistencia de colecciones líquidas, necesidad de cirugía (DQx) y efectividad del drenaje PC (DPC)). En el seguimiento a largo plazo se analizaron: episodios de sepsis recurrente, PA recurrente, persistencia del dolor, intolerancia a la vía oral y gasto persistente en drenajes colocados por DPC o DQx. Fueron 174 pacientes en el subgrupo con PAS (con o sin evidencia de NP). No hubo pacientes con pancreatitis crónica (tipo IV). Los tipos II y III representaron ~70% de los pacientes con PAS. El DPC se utilizó con frecuencia similar en los 3 grupos; sin embargo, éste fue fallido en todos los casos con tipo III. La duración de DPC fue más corta para el tipo I (18.6 ± 5.2 días). El DQx se realizó en 70% de pacientes con PAS, con predominio en los tipos II y III que lo precisaron en ~85% de los casos. La severidad (Ranson) fue similar en los 3 grupos. La estancia en UCI fue significativamente mayor para el tipo III (38.6 ± 10.2 d.). La sobrevida global fue de 87% (151 de 174), con mortalidad de 0 (0%), 9 (19%) y 14 (20%) para los tipos I, II y III, respectivamente. Un subgrupo de pacientes con tipo I resultó interesante ya que a pesar que 18 de los 56 pacientes con tipo I tenían Ranson > 7, sólo 3 de ellos requirieron DQx. Se realizó seguimiento a intervalos de 6 meses (durante 56.4 ± 12.6 m.). Se analizaron 3 eventos: a) fístula persistente (por drenajes colocados en cirugía), b) episodios de sepsis recurrente y c) PA recurrente. Todos estos eventos fueron más comunes en el tipo III, seguidos por el II y al final el I. Tradicionalmente se ha descrito que el pronóstico en PAS depende de la

severidad del cuadro, la presencia o ausencia de NP y la sobreinfección de la misma. La información presentada establece que la dinámica ductal también tiene gran relevancia en la historia natural de estos pacientes. El grupo de Nealon ha adoptado la política del DPC en pacientes con PAS con deterioro clínico y sospecha (o confirmación) de NPI. Esto lo realizan en pacientes con < 4 semanas de evolución, y aunque originalmente lo idearon como algo temporal para mejorar las condiciones del paciente (previo al DQx), pudieron confirmar como Freeney, et al⁷ que un subgrupo de pacientes puede ser manejado con DPC únicamente. El tipo ductal se asoció con el éxito (tipo I) o fracaso (tipo III) del DPC. El hecho de que los 3 eventos estudiados en el seguimiento a largo plazo, están relacionados con el tipo ductal, reviste también gran importancia, ya que muchos pacientes son portadores de condiciones o lesiones susceptibles de ser tratadas en forma endoscópica y/o quirúrgica.

Alternativas terapéuticas de menor invasión

En años recientes, el manejo quirúrgico tradicional para la NPI ha sido cuestionado por la disponibilidad de diversas técnicas de DPC y endoscópico (DEnd). Líderes en el área, presentan una revisión basada en evidencias sobre las diversas alternativas intervencionistas en NPI de la última década.⁸ En cuanto a los abordajes quirúrgicos tradicionales “abiertos” sólo 20 estudios concernientes al manejo de NPI permanecieron posterior a los filtros de la búsqueda bibliográfica. Sólo uno tenía Nivel I,⁹ y define más bien el momento idóneo para la cirugía. Existen 3 abordajes genéricos posterior a la necrosectomía: a) Drenaje convencional cerrado, b) Lavado retroperitoneal continuo (LRC), y c) Re-exploraciones seriadas planeadas (o “a demanda”) con cierre tardío secundario ± LRC. Diversas modificaciones técnicas menores se han reportado (cierre con zipper para facilitar re-exploraciones, abordajes retroperitoneales, etc.). La comparación basada en evidencias entre estas alternativas es imposible debido a que múltiples variables esenciales en el análisis de los resultados no han sido controladas. A pesar de que esto nos lleva a desconocer el abordaje (abierto) óptimo en NPI, la tendencia ha sido al desuso del manejo abierto puro con marsupialización del retroperitoneo y empaquetamiento, ya que aunque es muy efectivo, presenta un riesgo aumentado de perforación y fístulas.¹⁰

En relación a las técnicas de menor invasión, sólo 14 artículos cumplieron los criterios de inclusión finales. Resultó aparente que éstos podían ser subdivididos en 3: a) Necrosectomía retroperitoneal video-asistida (NRVA), b) Necrosectomía laparoscópica transperitoneal (NLT), y c) DEnd. Todas son series pequeñas uni-institucionales que califican (si acaso) como un Nivel IV. A pesar de que se citan beneficios potenciales por la menor respuesta fisiológica inflamatoria, datos “duros” que confirmen esto, no están disponibles. Es evidente en los estudios que en general se requieren múltiples intervenciones para extraer todo el tejido necrótico y manejar la infección persistente o recurrente. La NRVA tiene la ventaja de evitar la contaminación peritoneal, pero la limitante de

no tener acceso a esta cavidad cuando es necesario (isquemia colónica, colecistopatía, etc.), y la cantidad limitada de extracción sólo por el canal de trabajo del endoscopio. La NLT es útil cuando se requiere acceso a la cavidad peritoneal, pero implica la contaminación de la misma con NPI. La necrosectomía se realiza con instrumentos laparoscópicos y catéteres de irrigación-succión. Los métodos de DEnd emplean una ruta de acceso transenterico (gástrico o duodenal) con extracción del tejido hacia el lumen. Podría considerarse uno de los primeros procedimientos de NOTES. Requieren de la ferulización del acceso para mantenerlo patente. Su ventaja principal es evitar fistulas pancreáticas. Sus limitantes son que sólo puede emplearse en NPI bien delimitada y confinada al páncreas, y no se pueden realizar procedimientos intraperitoneales añadidos (excepto por la exploración endoscópica de la vía biliar). No existen estudios aleatorios que comparen algunas de estas técnicas.

En cuanto al DPC, a pesar de que existen múltiples reportes sobre su utilidad en PsP y abscesos pancreáticos, son muy pocos los que tienen que ver con NPI. De su análisis se desprenden las siguientes conclusiones: 1) Son pocos estudios⁵ y de bajo nivel de evidencia ($\leq IV$), 2) El DPC puede ser exitoso y sin necesidad de cirugía ulterior en algunos pacientes, sin embargo, debido a la ausencia de control en las diversas variables, los candidatos ideales para DPC no están bien definidos, 3) La morbilidad no es baja (sangrado y fistulas); la mortalidad es similar a otros métodos de drenaje.

Ahondando sobre el DEnd, Friedland et al¹¹ presentan una revisión sobre el tema. La historia del DEnd en NPI inicia cuando se valida la posibilidad de drenar PsP por esta vía. Inicialmente los grandes fragmentos de necrosis, y el pequeño diámetro de los catéteres fue una limitante. Sin embargo, el avance en la técnica (y tecnología) ha permitido realizar DEnd más agresivos, en los que el endoscopio se inserta incluso físicamente dentro de la cavidad necrótica.

Los mejores candidatos son aquéllos con abscesos o NPI con licuefacción (secuestros pancreáticos) con > 4 semanas de evolución de la PA. Esto permite que la cavidad esté suficientemente madura y delimitada para prevenir su ruptura potencial durante el procedimiento. Las recomendaciones técnicas en general incluyen: anestesia general, utilización de USE con Doppler como guía al mejor sitio de acceso (transgástrico ± transduodenal), toma de muestras para estudios (enzimas pancreáticas, marcadores, citología y microbiología), inserción de catéteres guía y balones de dilatación (hasta 18 mm para permitir el paso del endoscopio hasta la cavidad necrótica), necrosectomía (con apoyo de canastillas, asas, hidrodissección, etc.), ferulización de la cisto-entero comunicación con sondas, colocación de sonda nasogastro-quística o gastrostomía PC y hacia la cavidad (para la irrigación y drenaje continuo de la misma). Las disrupciones ductales asociadas a PAS, pueden ser manejadas también en forma endoscópica, aunque en algunos casos (disrupción total con páncreas separado – Tipo III de Nealon), requieren de resecciones quirúrgicas distales; el beneficio del DEnd aun en estos casos

es patente, ya que la operación puede posponerse a un momento de mayor estabilidad del paciente.

La comparación de resultados entre las diferentes series es imposible por las variantes en selección de pacientes, técnica empleada y seguimiento. Se han publicado 6 series con 6 a 60 pacientes. La tasa de éxito osciló entre 69-100%. La disrupción ductal y la incapacidad para acceder a toda(s) la(s) cavidad(es) fueron algunas de las causas de fracaso e indicaciones de cirugía. Los protocolos incluyeron necrosectomías diarias o “a demanda”, y en una de las series se logró el éxito en los 6 pacientes sometidos al DEnd en una sola etapa. En el resto, la mediana de procedimientos osciló entre 3 y 15. La complicación más frecuente fue el sangrado (hasta 30%), seguida por la perforación, neumoperitoneo, infección secundaria y migración de catéteres. La mortalidad fue de hasta 16%.

El protocolo PANTER (por sus siglas en inglés) del Grupo de Estudio Holandés de Pancreatitis^{12,13} se basó en las siguientes premisas: El abordaje tradicional (y aún estándar de oro) para la NPI es la necrosectomía abierta para extraer por completo el tejido necrótico infectado. Sin embargo, la invasión necesaria conlleva morbi-mortalidad elevada y riesgo de insuficiencia pancreática a largo plazo. Como alternativas de menor invasión, el DPC, DEnd y la NRVA se han ido utilizando con mayor frecuencia. Se puede ir “escalando” en la invasión con el fin de sólo controlar la fuente de infección, en lugar de intentar la remoción completa de todo el tejido necrótico. El DPC o DEnd de la colección infectada puede posponer o incluso obviar el DQx. Si éstos no llevan a una mejoría clínica, el siguiente paso es la NRVA. Este abordaje pretende reducir la morbi-mortalidad al minimizar el trauma quirúrgico (daño tisular y respuesta pro-inflamatoria sistémica), en pacientes críticamente enfermos.

Finalmente los (tan esperados) resultados del estudio multicéntrico fueron presentados.¹⁴ En éste, 88 pacientes con sospecha o confirmación de NPI fueron aleatorizados a A) necrosectomía abierta (con LRC) o B) abordaje de invasión progresiva. Éste consistía en DPC o DEnd, y (si era necesario) NRVA. Las complicaciones mayores analizadas en forma compuesta incluyeron: FOM, complicaciones sistémicas múltiples, perforación visceral, fistulas o sangrado.

Esto ocurrió en 69% del gpo A y 40% del B ($p = 0.006$). De este último gpo, 35% de los pacientes pudieron ser tratados sólo con DPC. La menor invasión (gpo B) redundó en menor incidencia de FOM (12 vs 40%, $p = 0.002$), hernias incisionales (7 vs 24%, $p = 0.03$) y diabetes (16 vs 38%, $p = 0.02$). La mortalidad fue similar (19 vs 16%, $p = 0.70$).

Conclusiones

Los 4 puntos de novedad e interés en relación al manejo de la NPI son:

- 1) La necesidad de concretar los cambios a la clasificación de Atlanta y una nueva terminología acorde a los cambios que se han dado en las últimas 2 décadas.

- 2) El beneficio de contar con un parámetro bioquímico único que contribuya a una mejor estratificación de pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones mayores. La evidencia sugiere que la monitorización de PCT permite una evaluación temprana y confiable de infecciones pancreáticas con relevancia clínica y para el pronóstico global en PA.
- 3) La confirmación de que las lesiones sufridas en la anatomía ductal pancreática durante la NPI tienen un gran impacto tanto en las alternativas de manejo, como en el pronóstico de los pacientes.
- 4) Finalmente, las alternativas de menor invasión para el manejo de la NPI fueron propuestas como medida temporal para diferir procedimientos abiertos de invasión máxima en pacientes críticos. La experiencia acumulada ha demostrado beneficios no sólo al cumplir con este objetivo inicial, sino también como tratamiento único en algunos casos. A pesar de contar ya con los resultados del único estudio nivel I que analiza esto, el reto continúa siendo identificar con precisión la invasión mínima necesaria para tratar con éxito a estos pacientes. Al final, la limitante puede llegar a ser la posibilidad de contar con la tecnología y equipo humano para formar equipos multidisciplinarios de expertos comprometidos que son indispensables para este tipo de algoritmos terapéuticos.

Abreviaturas

- PA: Pancreatitis aguda
 NP: Necrosis pancreática
 PAS: Pancreatitis aguda severa
 FO: Falla orgánica
 PsP: Pseudoquiste pancreático
 AbP: Absceso pancreático
 TAC: Tomografía axial computarizada
 CLA: Colecciones líquidas agudas
 NPP: Necrosis peripancreática
 AAF: Aspiración con aguja fina
 NPI: Necrosis pancreática infectada
 NPE: Necrosis pancreática estéril
 US: Ultrasonido
 SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
 PCT: Procalcitonina
 PCR: Proteína C reactiva
 CPRE: Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica
 CRMN: Colangio-pancreatografía por resonancia magnética nuclear
 PC: Percutáneo
 UCI: Unidad de cuidados intensivos
 DPC: Drenaje percutáneo
 DQx: Drenaje quirúrgico
 DEnd: Drenaje endoscópico
 LRC: Lavado retroperitoneal continuo

NRVA: Necrosectomía retroperitoneal video-assistida
 NLT: Necrosectomía laparoscópica transperitoneal
 USE: Ultrasonido endoscópico
 FOM: Falla orgánica múltiple
 NOTES: Natural orifice transendoscopic surgery

Referencias

1. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13,1992. *Arch Surg* 1993; 128(5): 586-90.
2. Bollen TL, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas* 2007; 35: 107-13.
3. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT) – A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754.
4. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81.
5. Nealon WH, Bhutani M, Riall TS, et al. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 790-801.
6. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann Surg* 2002; 235: 751-758.
7. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 969-75.
8. Bradley EL, Howard TJ, van Sonnenberg E, Fotoohi M. Intervention in necrotizing pancreatitis: An evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 634-639.
9. Mier J, Luque-de León E, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J of Surg* 1997; 173: 71-75.
10. Heinrich S, Schafer M, Rousson V, et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154-68.
11. Friedland S, Kaltenbach T, Sugimoto M, Soetikno R. Endoscopic necrosectomy of organized pancreatic necrosis: a currently practiced NOTES procedure. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 266-269.
12. Besselink MG, van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, et al. Minimally invasive “step-up approach” versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomized controlled multicenter trial. *BMC Surgery* 2006; 6: 1-10.
13. van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, et al. Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007; 31: 1635-1642.
14. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-502.