



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Pancreatitis aguda

P. Carpinteyro-Espín, I. Domínguez-Rosado*

Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 1 de junio de 2020

A continuación se presenta un análisis de los trabajos más sobresalientes en relación con la pancreatitis aguda (PA) enviados a la Semana Nacional de Enfermedades Digestivas del 2020.

Epidemiología

Reja y colaboradores¹ publicaron un análisis de 7,135,090 pacientes con PA en EUA. El sexo masculino mostró mayor mortalidad (OR, 1.34; $p < 0.005$), estancia hospitalaria ($p < 0.001$) y costos ($p < 0.05$). No hubo diferencias en el grupo hispanico en la mortalidad ni estancia hospitalaria, pero sí en mayor costo ($p \leq 0.0001$). Asimismo, Escriba-Omar y colaboradores² realizaron un estudio retrospectivo de 348 pacientes de raza hispanica con PA. La gravedad, estancia hospitalaria y mortalidad (1.4%) fueron similares a la población general de EUA y encontraron, en el análisis multivariado, que la taquicardia (> 100 lpm) a las 48 horas es factor predictor independiente de estancia hospitalaria en esta población ($p < 0.001$).

Complicaciones

Una de las principales complicaciones en la PA es la necrosis pancreática (10% a 20% de los casos), con mortalidad del

30% cuando ésta se infecta. Los predictores laboratoriales de necrosis pancreática infectada (NPI) no son muy específicos. Jakkampudi y colaboradores³ condujeron un estudio prospectivo en pacientes con pancreatitis aguda necrosante (PAN). Detectaron NPI en 32 pacientes a la segunda semana. Un total de 27 pacientes no desarrolló NPI. Se midieron (semana 2) procalcitonina, endotoxina, IL-6, IL-8, IL-10, IL-33, IL-12, FNT- α y evaluaron la expresión de HLA-DR, IL-10, FNT- α y TLR-4 en células mononucleares en sangre. Los sujetos con NPI presentaron procalcitonina, endotoxina, IL-6 e IL-8 más elevadas. La expresión de HLA-DR fue significativamente menor y TLR-4 fue significativamente mayor. Además, se incluyó a 10 pacientes adicionales con PA y 10 controles sanos, en los que la expresión de TLR-4 tuvo una correlación positiva sólida con fenilalanina ($r = 0.74$; $p = 0.01$) e isoleucina ($r = 0.64$; $p = 0.04$). El HLA-DR se encarga de presentar proteínas bacterianas a las células inmunitarias. Una regulación a la baja de HLA-DR por endotoxina, aumento de TLR-4 e incremento de fenilalanina podrían ser un biomarcador predictivo importante para NPI.

La ruptura del conducto pancreático (RCP) se presenta en pacientes con pancreatitis grave o necrosis pancreática. Timmerhuis y colaboradores⁴ presentaron un estudio prospectivo multicéntrico en 927 pacientes, de los cuales 261

* Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, C. P. 14080, Ciudad de México. Tel. (55) 5487 0900. Correo electrónico: ismaeldominguez83@gmail.com (I. Domínguez-Rosado)

(28%) presentaron RCP. La mortalidad fue de 12%. En el análisis multivariado se encontró un efecto independiente de la RCP en readmisión (OR, 1.8; IC95%, 1.2-2.7; $p = 0.003$), NPI (OR, 9.7; IC95%, 6.1-15.4; $p < 0.001$), necesidad de intervención (OR, 10.6; IC95%, 5.5-20.5; $p < 0.001$), insuficiencia orgánica (OR, 1.7; IC95%, 1.2-2.4; $p = 0.003$), síndrome compartimental abdominal (OR, 3.1; IC95%, 1.3-7.4; $p = 0.009$) e insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. El efecto clínico de esta entidad es importante y debe reconocerse y tratarse en fase temprana.

Tratamiento

La reanimación hídrica inicial es fundamental. Se recomienda un tratamiento basado en objetivos (recomendación condicional con muy baja calidad de evidencia).⁵ En cuanto al tipo de solución, no es aconsejable utilizar coloides, pero no hay suficiente evidencia sobre qué cristaloides es mejor. Lee y colaboradores⁶ efectuaron un protocolo clínico doble ciego, controlado y aleatorizado de 119 pacientes con PA. Los aleatorizaron 1:1 a solución salina al 0.9% (SS) o Ringer con lactato (RL). Todos los pacientes recibieron la misma cantidad de solución: un bolo inicial de 10 ml/kg, solución de mantenimiento a 3 ml/kg/h. Si el paciente no mejoraba después de 12 horas, se administraba un bolo de 10 ml/kg. No se observó diferencia en la prevalencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a las 24, 48 y 72 horas (OR, 1.29 [0.6-2.79], 1 [0.39-2.6], 0.86 [0.36-2.38], respectivamente) ni en efectos adversos. Se observó una tendencia en cuanto a la admisión a terapia intensiva con un OR de 0.38 (0.12-1.07) y en estancia hospitalaria ($p = 0.05$), ambos a favor del uso de RL. Éste es uno de los estudios con mayor número de pacientes, pero no evalúa la mortalidad. Se requiere un protocolo con más pacientes, ya que existen informes en favor del RL en cuanto a menor SRIS a las 24 horas.⁷

Iqbal y colaboradores⁸ informaron el caso de 343 pacientes con diagnóstico inicial de PA, 192 (56%) que recibieron SS y 151 (44%) que recibieron Plasmalyte (PL). Después de ajustar para edad y sexo, los individuos que recibieron PL presentaron menor SRIS a las 48 horas (OR, 0.264; IC95%, 0.125-0.554; $p = 0.0004$). Se observó mayor estancia hospitalaria (4.7 vs. 3.7 días, $p = 0.0039$), mayor readmisión (22.8% vs. 12.8%, $p = 0.0195$) y una tendencia a mayor mortalidad (7.3% vs. 2.6%, $p = 0.0556$) en el grupo de SS. Se necesita un estudio clínico aleatorizado para dilucidar mejor las ventajas y la relación costo-beneficio del PL, ya que podría ser una buena opción como cristaloides inicial en PA.

Otro estudio relevante, en cuanto al control glucémico en PA, fue el de Shi y colaboradores.⁹ Se incluyó a 55 pacientes con un episodio de PA aleatorizados a recibir control glucémico (CG): 33 pacientes, objetivo < 180 mg/dl; o tratamiento tradicional (22 pacientes) posterior al alta. Se realizaron curva de tolerancia a la glucosa (CTG) y Hb glucosilada de control. Se obtuvieron biopsias pancreáticas de 8 pacientes con PA que se llevaron a operación y de 5 pacientes sanos que fueron donadores cadavéricos de hígado (controles). Además, se estudiaron ratones con PA inducida, a los cuales se inyectó 4 g/kg de solución glucosada al 50% intraperitoneal (6 inyecciones por día por 7 días) y se dividieron en dos grupos: no control y CG (con insulina). Los

ratones se sacrificaron a los 7, 15, 30 y 60 días, previa realización de una CTG y se recolectó tejido pancreático. En el grupo de pacientes con CG se observó menor incidencia de intolerancia a la glucosa (IG) y diabetes ($p < 0.05$). En tejido de PA se observaron células B necróticas y desdiferenciación de células B, lo cual no se identificó en el páncreas de donador cadavérico. Por otra parte, los ratones en el grupo de CG mostraron menor incidencia de IG y diabetes ($p < 0.05$) y menor desdiferenciación de las células B en el grupo de CG desde estadios tempranos de la PA ($p < 0.05$). Por lo anterior, los autores concluyeron que el CG en etapas tempranas de PA reduce la incidencia de IG y diabetes al atenuar la desdiferenciación de las células B funcionales.

En cuanto al tratamiento de la necrosis pancreática, está bien establecido un tratamiento escalonado (*step-up*).¹⁰ Sin embargo, en el caso de una PAN (< 4 semanas) con sospecha de infección, existe controversia en su drenaje temprano (< 24 horas) o drenaje hasta la falla del tratamiento conservador (estándar).¹¹ Dhar y colaboradores¹² publicaron un análisis interino de un protocolo clínico aleatorizado y controlado que comparó un tratamiento proactivo (suministrar antibióticos y colocar catéter de forma simultánea, sin importar tiempo de evolución de la PA) en comparación con el tratamiento regular en PAN. En caso de deterioro en el tratamiento conservador, se colocó un catéter percutáneo de salvamento. El aumento del calibre del catéter se realizó en caso de empeoramiento. Se analizó a 81 pacientes aleatorizados, 40 en el grupo proactivo y 41 en el estándar. El calibre del catéter y número de colocaciones fueron mayores en el grupo proactivo ($p < 0.05$). El éxito del catéter fue mayor en el grupo proactivo (80% vs. 46.3%, $p = 0.002$). La necesidad de operación, la estancia hospitalaria y la mortalidad fueron similares. Hasta 12 pacientes (29.3%) requirieron un catéter de salvamento. La duración de la insuficiencia renal aguda fue menor en el grupo proactivo (8.63 vs. 16.11 días; $p = 0.021$). Falta completar el análisis de los 128 pacientes, así como los resultados de otro estudio similar para realizar una recomendación al respecto.¹³

En cuanto al tratamiento endoscópico de la necrosis pancreática, se recomienda esperar al menos cuatro semanas para que se encapsule, en la medida de lo posible.¹⁰ Sin embargo, se ha descrito su uso en < 4 semanas.¹¹ Al respecto, Cuvillier y colaboradores¹⁴ analizaron a 70 pacientes en el grupo de tratamiento regular y 42 en el grupo de tratamiento temprano. Se encontró un menor requerimiento de drenajes repetidos con la intervención temprana ($p = 0.02$), pero no diferencia en el éxito del procedimiento, éxito clínico, efectos adversos, resolución de la colección y mortalidad. Aún no se cuenta con un protocolo clínico controlado y aleatorizado que aborde el tema ni que compare el abordaje endoscópico contra el catéter percutáneo en este subgrupo de pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias

1. Reja D, Sarkar A, Shahid H, et al. Sex, insurance status, and race/ethnicity are key drivers of acute pancreatitis mortality and hospital utilization. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1000.
2. Escriba Omar A, Chavez L, Bashashati M, et al. Acute pancreatitis in hispanics: severity, length of hospital stay and predictors of outcome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Tu1580.
3. Jakkampudi A, Sarkar P, Sarkar S, et al. Molecular phenotyping of infected pancreatic necrosis (IPN) in patients with acute pancreatitis: potential for biomarker development. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1352.
4. Timmerhuis H, van Dijk S, Hollemans R, et al. Disruption or disconnection of the pancreatic duct in patients with severe acute pancreatitis: a large prospective multi-center cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 115.
5. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096-101.
6. Lee A, Buitrago C, Ko C, et al. Lactated ringer's solution versus normal saline in the management of acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 835.
7. Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2018 ;19:335-41.
8. Iqbal U, Makar M, Shah RN, et al. PlasmaLyte improves patient outcomes compared with normal saline in the treatment of acute pancreatitis. *Pancreas* 2020;49:e44-5.
9. Shi Q, Zhang X, Li H, et al. Controlling glycemic homeostasis alleviates islet B cell damage and reduces the risk of diabetes mellitus following acute pancreatitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1480.
10. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;13;14:27.
11. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67-75.e1.
12. Dhar J, Samanta J, Singh A, et al. Comparison between proactive versus standard percutaneous drainage in patients with acute necrotizing pancreatitis. Interim analysis of a randomized controlled trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1351.
13. Grinsven J Van, Van Dijk SM, Dijkgraaf MG, et al. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis (POINTER trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trial*. 2019;20:1-10.
14. Cuvillier C, Sims A, Chittajallu V, et al. Safety and success of early (<4 weeks) endoscopic intervention in symptomatic pancreatic necrosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su1472.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Pancreatitis crónica

L. Uscanga

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 17 de junio de 2020

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos y ambientales que activan a diferentes grupos de células que a través de vías distintas perpetúan un proceso inflamatorio crónico e irreversible. Esta definición, propuesta por un grupo de expertos, no incluye los principales factores ambientales ni los datos clínicos predominantes que sí se agregan en la propuesta de Chari, que considera la PC como una alteración fibroinflamatoria persistente y evolutiva más común en fumadores, alcohólicos o individuos con predisposición genética y que en los estadios iniciales se presenta con episodios intermitentes de dolor y en las fases tardías con dolor, calcificaciones e insuficiencia pancreática.^{1,2}

Si bien el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol son las causas ambientales más comunes relacionadas con PC, en años recientes ha cobrado interés la pancreatitis autoinmunitaria (PAI), una forma rara de pancreatitis con características clínicas e histológicas particulares que responde de manera favorable al tratamiento con esteroides. Se considera parte de la enfermedad sistémica relacionada con el depósito de inmunoglobulinas, sobre todo IgG4. De acuerdo con sus características histológicas, serológicas, afectación a otros órganos y evolución natural, se han definido

dos subtipos: PAI tipo 1 (pancreatitis linfoplasmocitaria) y PAI tipo 2 (pancreatitis ductocéntrica).^{3,4}

En esta versión de Ecos Internacionales se revisan trabajos de la Semana Europea de Gastroenterología y los más interesantes de la Semana de Enfermedades Digestivas que debió llevarse a cabo en mayo de este año.

En la PC, la principal barrera para aplicar medidas terapéuticas oportunas que eviten el deterioro progresivo de la estructura y función del páncreas es la ausencia de biomarcadores que establezcan el diagnóstico temprano. En este sentido, se ha conjeturado que los episodios repetidos de pancreatitis aguda, esto es, la pancreatitis aguda recidivante (PAR), pueden ser parte de un continuo hacia la PC. Manohar y colaboradores diseñaron un estudio experimental en ratones a los que indujeron pancreatitis con la aplicación intraperitoneal de ceruleína. Integraron dos grupos: el primero recibió una inyección sola de 7 uip y se utilizó como modelo de pancreatitis aguda. Obtuvieron muestras de sangre y tejido pancreático al tiempo 0 (basal), a las 12, 24 y 48 horas y al día 7. En el segundo, diseñado para simular PAR, iniciaron con una aplicación por vía peritoneal de solución salina (basal) y siguieron con inyecciones semanales de 6 uip de ceruleína durante cuatro semanas. Las muestras de sangre

y tejido pancreático se obtuvieron al tiempo 0 (basal) y luego cada semana. Con citometría de flujo de masas identificaron células de estirpe mieloide (CD11b) y linfoide (CD3). Los ratones, que al parecer tuvieron un solo episodio de pancreatitis, mostraron porcentajes altos de células CD11b+ en sangre a las 12 horas, que también se incrementaron en tejido pancreático 24 horas después. Al séptimo día, el porcentaje de células CD11b+ tanto en sangre como en tejido fueron similares a los valores basales. Las células CD3+ decrecieron en sangre y tejido y, al igual que las células de estirpe mieloide (CD11b+), los porcentajes al séptimo día fueron similares a los basales. De manera interesante, el grupo de ratones que presentó varios episodios de pancreatitis (PAR) mostraron elevación persistente de células CD11b+ y CD3+ en tejido pancreático.⁵

Los resultados de este estudio experimental apoyan la noción de que los episodios recidivantes de la pancreatitis aguda producen un estado inflamatorio persistente, una observación que se ha propuesto como parte del modelo evolutivo de la pancreatitis hereditaria en la cual existen mutaciones genéticas reconocidas que, con la participación de factores ambientales, desarrollan episodios recidivantes de pancreatitis aguda que culminan en pancreatitis crónica. Para evaluar si la PAR podía considerarse un eslabón hacia PC, Soós y colaboradores realizaron un metaanálisis que usó los criterios PRISMA-P (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocol*) y buscaron en PUBMED, EMBASE y Cochrane los artículos que compararan causas, sexo, ingestión de alcohol o tabaco entre enfermos con pancreatitis aguda, PAR o PC. Realizaron cálculos agrupados con un modelo de efectos al azar con el método de DerSimonian-Laid. Analizaron a 21 186 enfermos incluidos en 23 artículos. La causa biliar fue más frecuente en PA que en PAR y PC. La diferencia en cuanto a factores etiológicos desapareció al comparar PAR con PC. Los enfermos con PAR y PC fueron en su mayoría hombres y consumían más alcohol y tabaco. A pesar de los defectos inherentes al tipo de análisis, un hecho relevante del estudio fue demostrar que la PAR se diferencia de la PA y que se asemeja más a la PC.⁶ En realidad, en el mismo congreso, los investigadores presentaron datos indicativos de que a partir del tercer episodio de pancreatitis aguda podría considerarse el diagnóstico de PC incipiente.

El diagnóstico temprano de PC abriría la posibilidad de aplicar medidas que previnieran la hasta ahora inexorable evolución de la enfermedad hacia la fibrosis avanzada e insuficiencia orgánica. Al respecto, los resultados de un estudio experimental en ratones alienta la esperanza de contar con una terapéutica que ha probado cierta utilidad en otros órganos y en particular en modelos murinos de pancreatitis crónica.⁷ Palathingal y colaboradores evaluaron el mecanismo por el cual la pirfenidona mejora la fibrosis inducida por inyecciones intraperitoneales de ceruleína (50 mcg/K/por semana; aplicada dos veces por semana, durante 10 semanas) o arginina (4.5 g/K/una vez por semana por 4 semanas) en ratones C57BL/6. En ambos modelos se inició pirfenidona (PCPf) por vía bucal (400 mg/K día por 5 semanas) cinco semanas después de iniciado el experimento. En cada brazo del estudio existió un grupo control que recibió placebo (PCPl). A la semana 17, los ratones con PCPf mostraron una significativa mejoría de la atrofia pancreática (peso del páncreas/peso corporal) en comparación con el grupo PCPl

(7.03 ± 0.41 vs. 4.75 ± 0.28; p < 0.0001). El depósito de colágena y el infiltrado inflamatorio fue menor en el grupo PCPf. Por citometría de flujo demostraron que siete días después de iniciada la pirfenidona hubo una notable reducción de la infiltración de macrófagos (M) (1.09 ± 0.18% vs. 3.26 ± 0.4%; p < 0.001) y marcadores M2 profibróticos (IL-4 [1.5 ± 0.1% vs. 2.8 ± 0.2%; p = 0.007]). Los valores de RNAm de citocinas proinflamatorias y profibrogénicas disminuyeron y aumentaron los de las citocinas antiinflamatorias. Los autores estudiaron *in vitro* el efecto de la pirfenidona sobre las células estelares y mostraron una reducción de las cifras de RNAm de citocinas profibrogénicas (IL-4) y proinflamatorias (IL-1β, IL-6, IL-12A & IL-18), así como de marcadores de fibrosis (colágeno 1, α-SMA, fibronectina, desmina y MMP-9).⁸

Uno de los avances más notables ha sido el desarrollo de modelos de redes neuronales convolucionales (RNC) como herramienta para ayudar en procedimientos endoscópicos. Sin embargo, su aplicación en el ultrasonido endoscópico (UE), el método con mayor rendimiento para evaluar lesiones en páncreas, es limitada. Marya y colaboradores desarrollaron una RNC con videos de UE de enfermos con PAI (HISORT), PC, adenocarcinoma de páncreas (ACP) y páncreas normales (PN). De cada video se extrajeron imágenes fijas para crear una enorme base de datos. Utilizaron una arquitectura ResNet50 previamente entrenada en ImageNet para analizar los datos y generar un modelo de clasificación. Para cada imagen, el RNC generó puntajes de probabilidad para cada diagnóstico potencial. El rendimiento se evaluó en función de imágenes aisladas y videos completos y se obtuvieron curvas ROC. En total, extrajeron 1.2 millones de imágenes únicas de 576 pacientes (144 PAI, 288 ACP, 72 PC y 72 PN). El excelente rendimiento diagnóstico de la RNC, tanto para imágenes fijas como por video, se muestra en la **Tabla 1**.⁹ El método tendrá que recibir mayor atención y evaluación, pero resulta prometedor en un área difícil sujeta a errores de diagnóstico y tratamiento.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

Tabla 1. Rendimiento diagnóstico de la Red Neuronal Convolucional (RNC) con imágenes y videos de ultrasonido endoscópico de enfermos con adenocarcinoma de páncreas (ACP), pancreatitis autoinmunitaria (PAI), pancreatitis crónica (PC) y páncreas normal (PN)

<i>Fotografías (imágenes fijas)</i>			
	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva
ACP vs. PN	99	90	0.987
ACP vs. PC	91	90	0.969
ACP vs. PAI	90	88	0.950
<i>Videos</i>			
ACP vs. PN	96	100	0.997
ACP vs. PC	96	98	0.986
ACP vs. PAI	93	98	0.963

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Whitcomb DC, Frulloni L, Garga P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16:218-24.
2. Chari ST. Defining chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016;16:694-5.
3. Bourlon MT, Bourlon Ch, Atisha-Fregoso, et al. Clinical and immunopathologic profile of mexican patients with IgG4 autoimmune pancreatitis. *ISRN Rheumatology* 2012; Article ID 164914. Doi:10.5402/2012/164914.
4. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51.
5. Manohar Murli, Rubin SJS, Jones EK, et al. Local and systemic immune signature differences during pancreatitis progression using mass cytometry. [abstract]. *Gastroenterology* 2020;158(Issue 6):S-199.
6. Soós A, Hegyi PJ, Szakács Z, et al. Recurrent acute pancreatitis can be considered as early chronic pancreatitis: a metaanalysis of 21186 patients. *UEG Journal* 2019;7:228.
7. Palathingal BE, George J, Tarique M, et al. Pirfenidone improves sequelae of well-established chronic pancreatitis in mouse models by immune-and cytokine-modulation. *Gastroenterology* 2019;156:S-1043-S-1044.
8. Palathingal BE, George J, Tarique M, et al. Pirfenidone improves sequelae of well-established chronic pancreatitis in mouse models by immune- and cytokine-modulation. [abstract]. *Gastroenterology* 2020;158(Issue 6):S-868.
9. Marya N, Powers P, Chari S, et al. Development of an EUS convolutional neural network algorithm for the differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from benign conditions of the pancreas. [abstract]. *Gastroenterology* 2020;58(Issue 6):S-1134.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Diagnóstico y tratamiento endoscópico de lesiones pancreáticas

A. Saúl-Pérez

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 25 de mayo de 2020; aceptado el 17 de junio de 2020

En la DDW 2020 se publicaron los siguientes trabajos en relación con el diagnóstico y tratamiento endoscópico de las lesiones pancreáticas:

Diagnóstico de lesiones sólidas en páncreas

En cuanto a la adquisición de tejido en las lesiones pancreáticas se publicaron varios trabajos que describen la agudeza diagnóstica de los diferentes métodos con los que se cuenta en la actualidad. La mayor parte de los trabajos coincide en que la utilidad de la evaluación rápida *in situ* (ERIS) es cuestionable hoy día, dada la gran agudeza diagnóstica de la biopsia con aguja (BA) tomada durante el ultrasonido endoscópico (USE) de lesiones sólidas en páncreas.

Un estudio aleatorizado multicéntrico internacional comparó la BA con y sin ERIS en 800 pacientes en lesiones sólidas en páncreas. Dicho estudio mostró que la ERIS no aumenta la agudeza diagnóstica de la biopsia y que, en realidad, incrementa el tiempo del procedimiento (16.1 ± 7.2 vs. 11.5 ± 6 min, $p < 0.0001$), sin encontrar diferencia en la seguridad de la biopsia y la calidad de la muestra. Las agujas empleadas en este estudio fueron SharkCore, Acquire y ProCore y se identificó una diferencia en favor de la SharkCore al obtener una mayor cantidad de tejido ($p < 0.0001$).¹

Estos resultados son muy similares a los notificados en un estudio prospectivo de 22 pacientes y una revisión sistemática y metaanálisis de 26 estudios (4,295 pacientes) en los que se informó que la agudeza diagnóstica de la BA es comparable a la biopsia por aspiración + ERIS y superior a la biopsia por aspiración sin ERIS, lo que demostró ser una herramienta que reduce costos y una alternativa en centros sin ERIS, además de confirmar su efecto limitado.^{2,3}

De igual forma, se publicaron numerosos trabajos que describen distintas técnicas al tomar la biopsia durante el USE. Destaca una revisión sistemática y un metaanálisis de ocho estudios que no identificaron diferencias entre la técnica regular de aspiración y la extracción lenta en términos de éxito técnico y agudeza diagnóstica en lesiones sólidas de páncreas.⁴

Por otro lado, se comunicó que el volumen de ultrasonidos realizados al año afecta la agudeza diagnóstica del USE. En un centro de bajo volumen (< 50 estudios al año) aumenta el número de biopsias inadecuadas (20.7 vs. 16.5%, $p < 0.01$) y decrece la agudeza diagnóstica (73 vs. 80%, $p < 0.01$) al comparar con centros de alto volumen (> 50 procedimientos al año).⁵

Respecto del número de pases requeridos al momento de tomar una biopsia guiada por USE, un estudio multicéntrico

de 244 casos en el que se tomó la BA con aguja tipo Acquire 22G en lesiones sólidas de páncreas mostró una agudeza diagnóstica para el diagnóstico histopatológico de 90% en el primer pase y 94% en general (1-7 pases) con 1.6% de efectos adversos leves (sangrado, fiebre y pancreatitis) y, de nueva cuenta, sin diferencia entre el grupo de ERIS respecto de sin ERIS (97 vs. 92%, $p=0.17$).⁶ Un metaanálisis publicado encontró una mayor supervivencia general en enfermos con cáncer de páncreas sometidos a toma de biopsia guiada por USE de forma preoperatoria sin hallar diferencia en la recurrencia o riesgo de siembra tumoral, lo que da lugar a la posibilidad de encontrar otros diagnósticos y se concluyó la necesidad de conducir más estudios a futuro. Esto abre la posibilidad de tomar biopsia por USE en todo paciente con lesión sólida en páncreas al margen de su resecabilidad.⁷

En los trabajos publicados se indicó que las técnicas moleculares permiten definir el perfil genómico de las lesiones neoplásicas en páncreas y que por ende guían el tratamiento oncológico. A este respecto, un estudio prospectivo del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh en 98 pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas avanzado o metastásico recomienda dedicar un pase específico durante la toma de biopsia guiada por USE, para la determinación del perfil genómico del tumor y así guiar la quimioterapia. Lo anterior se basa en que la muestra obtenida durante el USE no tiene la cantidad suficiente para ese análisis.⁸ Por su parte, un estudio prospectivo de 33 pacientes señaló que la secuencia de nueva generación define el perfil molecular del adenocarcinoma de páncreas mediante BA con aguja tipo Acquire, lo que incrementa la ganancia diagnóstica y supera a la citología y patología convencional.⁹

En relación con las lesiones pancreáticas indeterminadas y la recurrencia, se publicó un estudio en el que se describe que la tinción dual con inmunofluorescencia para metionil-tRNA sintetasa (MARS1) y citoqueratina 19 permite la detección de procesos malignos en lesiones pancreáticas indeterminadas al aumentar la agudeza diagnóstica respecto de la tinción de Papanicolaou regular (98 vs. 76%, $p < 0.0001$).¹⁰ Y, por último, un estudio prospectivo de 67 pacientes demostró superioridad del USE en la detección de recurrencia del adenocarcinoma de páncreas (agudeza diagnóstica de 62%), en presencia de elevación del CA 19-9 pero con estudios de imagen normales (tomografía [TC], resonancia magnética [RMN] o tomografía con emisión de positrones [TEP]), lo que introduce un cambio en la atención médica.¹¹

Y, en relación con la biopsia de neoplasias neuroendocrinas de páncreas (NNEP), un estudio retrospectivo de 112 pacientes identificó una adecuada correlación entre los valores de Ki67 obtenidos durante la toma de biopsia por USE y los obtenidos durante la operación; sin embargo, en neoplasias < 2 cm dicha correlación disminuye, por lo que se sugiere una vigilancia más estrecha en este grupo de pacientes, en especial si se mantendrán bajo observación.¹²

Drenaje de colecciones

En esta categoría destacó un estudio retrospectivo de 140 pacientes con colecciones peripancreáticas que demostró que es factible el retiro y la recolocación de la prótesis metálica de aposición (PMA) durante las sesiones de necrosectomía endoscópica directa para facilitar la necrosectomía y

reducir la duración y el número de sesiones de la necrosectomía endoscópica directa.¹³ De igual forma, un estudio retrospectivo de 34 pacientes con necrosis encapsulada demostró que no hay diferencias significativas en la tasa de resolución entre el uso de PMA de 15 y 20 mm de diámetro. Además, describió la necrosectomía endoscópica dirigida por síntomas o por razón necesaria, la cual tampoco afecta el curso de la enfermedad. Este estudio plantea una nueva opción terapéutica que sin duda reducirá los costos del tratamiento.¹⁴

Por último, un trabajo describe que el tratamiento de necrosis encapsulada con colocación de PMA en comparación con la irrigación con solución de peróxido de hidrógeno a través de una sonda nasoduodenal es equiparable en relación con el éxito técnico, éxito clínico, reintervenciones y complicaciones. Sin embargo, la mejoría es más rápida en el grupo de pacientes tratados con PMA (19.9 ± 24.8 vs. 35.5 ± 49 días, $p = 0.004$).¹⁵

Síndrome de conducto pancreático desconectado (SCPD)

Se publicaron varios trabajos, la mayoría de los cuales coincide en que la recurrencia depende de la integridad del conducto pancreático y que por tanto en los pacientes con SCPD es imperativo dejar permeable la comunicación entre la colección y la luz gástrica o intestinal. Como se ha publicado en diversos estudios, algunas PMA se acompañan de complicaciones a largo plazo, por lo cual deben retirarse y reemplazarse por prótesis plásticas con la finalidad de mantener dicha permeabilidad. El SCPD afecta a una proporción de 50% a 60% de las colecciones peripancreáticas, ya sea de forma temprana o tardía, en particular las colecciones necróticas. En un estudio prospectivo de 188 pacientes de Varadarajulu y colaboradores se demostró que el reemplazo de la PMA por una plástica (doble helicoidal de 7Fr) se relaciona con menor recurrencia (OR, 23; IC95%, 2.6-203.4; $p = 0.005$) en un periodo de seguimiento de 183 días. Es importante recalcar que en dicho estudio la prótesis metálica utilizada fue una Axios de 15 o 20 mm de diámetro.¹⁶ De modo muy similar, en un estudio retrospectivo de 38 pacientes se informó una tasa de complicaciones de 26% (sobre todo migración luminal asintomática) al dejar una prótesis plástica doble helicoidal a permanencia en pacientes con SCPD y se concluyó que este método es seguro y eficaz para evitar la necesidad de operación.¹⁷

Sin embargo, un estudio aleatorizado de 101 pacientes con necrosis encapsulada y SCPD demostró que no hay diferencia en la recurrencia de colecciones entre en el grupo de pacientes en quienes se reemplazó la PMA por una prótesis plástica en comparación con los pacientes en quienes tan sólo se retiró la PMA.¹⁸

Financiamiento

Los autores manifiestan que no se dispuso de financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses alguno.

Referencias

1. Crinò SF, Manfrin E, Scarpa A, et al. Eus-fnb with versus without rose: interim analysis of an international randomized non-inferiority study. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 663.
2. Kurd BE, Abonofal A, Fatima Z, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy is comparable to fine-needle aspiration in the evaluation of pancreatic masses; an updated systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1208.
3. Magdaleno T, Shah H, Shah S, et al. A single-centered prospective randomized controlled study assessing the clinical impact of rapid on-site evaluation of tissue cytology following shark-core needle biopsy of pancreatic masses with endoscopic ultrasound. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1416.
4. Sharma P, McCarty TR, Ryou M, et al. Slow-pull versus standard suction for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration sampling of solid pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1454.
5. Hakim S, Zhang L, Garcia Rodriguez V, et al. Does overall volume of endosonographer affect overall diagnostic accuracy of eus-fna of solid pancreatic lesions: outcomes from a large health care system comprising of both academic and community practice. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1478.
6. Ishigaki K, Nakai Y, Sasahira N, et al. A prospective multicenter study of eus-guided fine needle biopsy using a 22-gauge fransen needle for pancreatic solid lesions. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1453.
7. Alghamdi A, Palmieri V, Alotaibi N, et al. Preoperative eus-guided fna is associated with better overall survival in resectable pancreatic cancer when compared to upfront surgery without preoperative tissue acquisition: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1468.
8. Skef W, Singhi A, Das R, et al. Proactive eus-guided fine-needle aspiration and/or biopsy (eus-fna/b) tissue collection in pancreatic ductal adenocarcinoma (pdac) allows for comprehensive genomic profiling (cgp). Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 664.
9. Carrara S, Laghi L, Soldà G, et al. Comparison of diagnostic gains by next-generation profiling, conventional cytology and histology in patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma following eus-guided biopsy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1456.
10. Jang SI, Kwon NH, Nahm JH, et al. A new staining method using methionyl-trna synthetase 1 antibody and cytokeratin 19 for eus-fna cytology differentiates indeterminate pancreatic mass. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1449.
11. Ragheb J, Simons-Linares CR, Pluskota CA, et al. Utility of endoscopic ultrasound (eus) for assessment of recurrent pancreatic cancer after surgical resection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1440.
12. Tacelli M, Petrone MC, Capurso G, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (eus-fna) in the evaluation of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pnen) grading. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1458.
13. Gulati R, Rustagi T. Endoscopic removal and replacement of the same lumen-apposing metal stent for multiple endoscopic necrosectomy sessions. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1442.
14. Shah-Khan SM, Krafft MR, Abdelqader A, et al. Time to resolution of walled-off necrosis in patients undergoing eus-guided drainage (using 15 mm vs. 20 mm lams) with prn necrosectomy: a single center experience. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 (resúmenes aceptados disponibles en la página de internet). Mayo 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1467.
15. Maharshi S, Sharm SS. Management of walled off pancreatic necrosis with nasocystic irrigation versus lumen apposing metal stent (lams) - randomized controlled trial. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 730.
16. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. Impact of lumen-apposing metal stents on the long-term management of disconnected pancreatic duct syndrome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 726.
17. Akram A, Fehmi SM, Savides TJ, et al. Intermediate and long term safety of transmural double pig-tail plastic stents for management of disconnected pancreatic duct syndrome and pancreatic duct disruption. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1451.
18. Chavan R, Gupta R, Lakhtakia S, et al. Does transmural plastic stenting prevent the recurrence of pancreatic fluid collection after metal stent removal in walled off necrosis with disconnected pancreatic duct syndrome?-prospective randomized controlled trial an interim analysis. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. 727.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Lesiones quísticas de páncreas

C. Lira-Treviño,^a M. Peláez-Luna^{a,b,c,*}

^aDepartamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ^bMedicina-División de Investigación, Facultad de Medicina, Departamento de Gastroenterología, UNAM; ^cUnidad de Endoscopia Avanzada, Centro Médico ABC

Recibido el 20 de mayo de 2020; aceptado el 25 de mayo de 2020

Mediante el acceso al sitio de internet <https://ddw.apprisor.org/epsSearchDDW.cfm> se realizó una búsqueda dirigida a localizar los resúmenes sobre neoplasias quísticas del páncreas (NQP) aceptados para su presentación en la *Digestive Disease Week* (DDW) 2020. Se seleccionaron los más relevantes.

Epidemiología

Los avances tecnológicos en imagen y el mayor índice de sospecha son los causantes del incremento progresivo de la incidencia de NQP. Un estudio multinacional señaló una prevalencia mundial de 2%. La incidencia y prevalencia acumuladas de NQP aumentaron 8.7% y 11.2%, respectivamente, en los últimos ocho años, cuando el diagnóstico incidental se duplicó.¹ Las características de la población estudiada, la modalidad de imagen y el sitio de estudio son factores que elevan la incidencia. La evaluación de 374 resonancias magnéticas (RM) en un centro de tercer nivel informó una prevalencia de NQP de 19% (sólo 7% correspondió a quistes > 1 cm). En ambos estudios, la frecuencia de NQP se incrementó de forma progresiva con la edad hasta los 65 años,

además de que se observó que la colangiopancreatografía por RM (CPRM) aumenta su detección.²

Un estudio que analizó información de 64 millones de personas almacenada en bases de datos de sistemas de salud estatal encontró 310,000 casos (0.48%) con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y cerca de 37,000 (0.06%) con NQP. La frecuencia de NQP fue mayor en pacientes con EII (0.30%) que en aquéllos sin EII (RM, 5.7; IC95%, 5.3-6.09); se desconoce la causa de esta relación.³

Factores de riesgo y progresión a malignidad

El diagnóstico diferencial de las NQP incluye lesiones benignas, malignas y potencialmente malignas, como cistadenomas mucinosos (CAM) y neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN). La presencia de factores de riesgo a malignidad establece la conducta terapéutica. Una cohorte que siguió durante 10 años a 686 casos con NQP (80% IPMN, 2% CAM) encontró que el tamaño > 3 cm, localización en la cola del páncreas y un índice de masa corporal (IMC) bajo tienen riesgo elevado de malignidad.⁴ Un estudio japonés que realizó seguimiento (intervalo, 36-105 meses) con RM o

* Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección 16, C. P. 14080, Ciudad de México, CDMX. Tel. 55733418. Correo electrónico: mariopl@prodigy.net.mx (M. Peláez-Luna)

US abdominal a 498 pacientes comunicó que el incremento del diámetro del conducto pancreático principal (CPP), el tamaño del quiste o el número de quistes elevan el riesgo de progresión neoplásica.⁵

El papel del crecimiento progresivo como factor de riesgo a transformación maligna se confirmó en el estudio de la Universidad de Ohio, que durante un seguimiento promedio de 21 meses analizó el porcentaje de cambio en el tamaño del quiste en 41 pacientes con IPMN; las lesiones con progresión a malignidad incrementaron su tamaño en 94% respecto del tamaño inicial.⁶

Tres estudios encontraron que el antecedente de diabetes mellitus (DM) o la DM de nueva aparición se vinculan con progresión a malignidad. La presencia de DM al diagnóstico del quiste incrementa 5.56 veces el riesgo de cáncer de páncreas (CaP). La DM de aparición reciente en quistes que miden entre 20 y 29 mm mostró un riesgo acumulado a cinco años para CaP o desarrollo de características de alto riesgo a malignidad (58.6%) en comparación con pacientes sin DM (10.3%). Estos riesgos decrecieron a 10% y 1%, respectivamente, cuando el tamaño del quiste es menor de 10 mm.⁷⁻⁹

Diagnóstico

El antígeno carcinoembrionario (ACE) ayuda a establecer la naturaleza mucinosa de la NQP, mas no malignidad. Köker y colaboradores identificaron diferencias en los valores de ACE de acuerdo con el diagnóstico y presencia de características de riesgo a malignidad en los CAM e IPMN, sin embargo el número de casos es reducido y altamente seleccionado, lo que limita su aplicación generalizada.¹⁰

Las mutaciones genéticas ofrecen mayor eficacia en el diagnóstico diferencial y determinación del potencial maligno de las NQP. Un estudio multicéntrico y un metaanálisis reconocieron diferencias en la frecuencia de mutaciones en los genes *KRAS*, *GNAS* o *RNF* que ayudan a diferenciar IPMN y CAM. La presencia de mutaciones en los genes *TP53*, *SMAD4*, *mTOR* identifica IPMN con neoplasia avanzada con sensibilidad de 96% y especificidad de 100%.^{11,12}

Como ya se mencionó, el ACE contribuye a identificar lesiones mucinosas pero no aquéllas con riesgo alto de malignidad; las mutaciones genéticas representan una alternativa en el diagnóstico diferencial y estratificación de riesgos, aunque son costosas y de disponibilidad limitada. La determinación de glucosa podría ser una alternativa. Similar a los valores de ACE, las cifras de glucosa en el líquido del quiste fueron significativamente distintas entre lesiones mucinosas (media, 13 mg/dl) y no mucinosas (media, 93.5 mg/dl). Un punto de corte de 30 mg/dl se relacionó con un área bajo la curva (AUC) de 0.95, mientras que la del ACE fue de 0.69.¹³ Oria y colaboradores notificaron que los valores de glucosa < 50 mg/dl en el líquido de NQP distingue lesiones no mucinosas de mucinosas con sensibilidad de 89.4%, especificidad de 76.2% y AUC de 0.84.¹⁴

Tratamiento y vigilancia

La conducta terapéutica de las NQP depende de la naturaleza benigna o potencialmente maligna de éstas. Las IPMN de bajo riesgo son tributarias de programas de vigilancia, pero existen dudas sobre su frecuencia y duración. Tres estudios

evaluaron la evolución natural de IPMN. La frecuencia de aparición de características preocupantes o de alto riesgo se incrementó durante el seguimiento: 3.14% a los tres años; 24% a los cuatro años, 17.5% a 19% a los cinco años, y 35% a 49% a los 10 años. El subgrupo que desarrolló estas características con mayor frecuencia (80%) fue el de IPMN de CPP y mixto. La aparición de una nueva característica preocupante elevó el riesgo de malignidad (RM, 10.7). La frecuencia de malignidad fue de 3.4% a 9.7%, la cual también se modificó durante el seguimiento. La incidencia acumulada de malignidad fue: 0.73% a los tres años, 1.66% a los cinco años y 6.60% a los 10 años.¹⁵⁻¹⁷

Estas características son la base de las guías de atención y vigilancia de las NQP, en particular de IPMN. Un estudio que comparó la capacidad de detección de la neoplasia avanzada de la Guía del Consenso Internacional de Fukuoka (ICG) y la Declaración Internacional del Consorcio de Detección del CaP (CPAS) en pacientes con NQP sometidos a pancreatometomía indicó que estas guías son poco sensibles en la detección de neoplasia avanzada, por lo que debe continuar la búsqueda de mejores métodos de detección oportuna de riesgo de progresión a malignidad o neoplasia temprana.¹⁸

La presencia de comorbilidades también debe considerarse al momento de tomar decisiones terapéuticas en estos pacientes. Chhoda y colaboradores encontraron que la mortalidad extrapancreática y la mortalidad general en un grupo de pacientes con NQP mucinosas fueron mayores en aquellos con índice de comorbilidad de Charlson (CACI) elevado.¹⁹

Quimioprofilaxis

No existe tratamiento que reduzca la progresión y el riesgo de malignidad de las NQP mucinosas. Dos estudios publicaron resultados negativos sobre los efectos del ácido acetilsalicílico y estatinas en el crecimiento y progresión a malignidad.^{20,21}

Conclusiones

1. La incidencia de las NQP continúa en aumento, por lo que el conocimiento de su evolución natural y atención son indispensables.
2. El crecimiento progresivo y la presencia de DM, sobre todo de nueva aparición, son factores de riesgo nuevos que deben considerarse en la vigilancia de las NQP.
3. La glucosa en el líquido de las NQP parece ser una herramienta útil, complementaria al ACE y las mutaciones genéticas, de menor costo y con menos limitaciones y exige mayor estudio.
4. El desarrollo de características de mal pronóstico o malignidad persiste y se incrementa de manera progresiva, lo cual sugiere una vigilancia a largo plazo (> 5 años).
5. Ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo como quimioprofilaxis.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

No se declara conflicto de intereses.

Referencias

- Schweber A, Brooks C, Agarunov E, et al. The diagnostic incidence of pancreatic cysts nearly doubled over the past eight years far outpacing the growth in the use of cross sectional abdominal imaging. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 1135.
- Thiruvengadam S, Phan J, Perumpail R, et al. Prevalence of and factors influencing pancreatic cyst detection on magnetic resonance imaging. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1502.
- Abou Saleh M, ALkhayyat M, Lindsey A, et al. Inflammatory bowel disease is associated with higher prevalence of pancreatic cysts but lower rates of pancreatic surgical intervention: results from a large national database study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1485.
- Abou Saleh M, ALkhayyat M, AlMomani A, et al. A 10 year follow-up describing the natural history of pancreatic cysts and evaluating the predictors of increased growth, malignant transformation and surgical intervention of pancreatic cysts. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1494.
- Ikezawa K, Fukuda J, Nakao M, et al. Risk of neoplastic progression in patients with pancreatic cysts and/or main pancreatic duct dilatation who underwent long-term surveillance using transabdominal special ultrasonography examination on the pancreas. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1489.
- Colak Y, Hasan B, Podgu A, et al. Percentage of cysts growth rate as a predictor for malignancy in intraductal mucinous papillary neoplasms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1498.
- Schweber A, Brooks C, Agarunov E, et al. New onset diabetes: a potential biomarker for progression of low risk pancreatic cystic neoplasms. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 206.
- Schweber A, Books C, Agarunov E, et al. Using large sample real-world data to study the progression of low risk pancreatic cysts: new-onset diabetes as a potential biomarker of malignant transformation. Sesión de orales presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. 1134.
- Yamaguchi A, Wada K, Moriuchi R, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1345.
- Köker I, Ünver N, Malya F, et al. Cyst fluid cannicnoembryonic antigen difference among mucinous neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1443.
- Singhi A, Nikiforova M, McGrath K, et al. Next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is both sensitive and specific for the classification of neoplastic cysts and the detection of advanced neoplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms: a prospective multi-institutional study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1396.
- McCarty T, Paleti S, Rustagi T. Molecular analysis of EUS-acquired pancreatic cyst fluid for KRAS and GNAS mutations for diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1500.
- Rossi G, Petrone M, Cupurso G, et al. Glucose levels in EUS-aspirated cyst fluid have a high accuracy for the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1421.
- Oria I, Lariño-Noia J, Villaverde A, et al. Cyst fluid glucose obtained by EUS-FNA is accurate for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. Experience from two tertiary care centers. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1413.
- Han Y, Jang J, Kwon W, et al. Malignant conversion base don natural history and optimal treatment strategy of intraductal papillary mucinous neoplasm. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Mo1086.
- Yamamoto K, Maruyama H, Manabe T, et al. Risk factors of malignant progression and follow-up interval in elderly patients with branch duct-intraductal papillary mucinous neoplasm. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Sa1419.
- Chhoda A, Singh S, Sheth A, et al. Long-term surveillance of low-risk presumed mucinous cysts: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1486.
- Dbouk M, Brewer O, Lennon A, et al. When should we operate on pancreatic cysts detected in high-risk individuals (HRI)? Validating proposed criteria for resection using international consensus guidelines (ICG) and international cancer of the pancreas screening (CAPS) consortium statements. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1154.
- Chhoda A, Madhani K, Yousaf M, et al. Validation of baseline Charlson Comorbidity Index (CACI) in predicting survival in a pancreas cyst surveillance cohort: an interim analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1484.
- Saleh M, ALkhayyat M, Habash A, et al. The effect of aspirin on rate of growth, malignant transformation and surgical intervention of pancreatic cysts: a 10-year follow-up study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1483.
- ALkhayyat M, Saleh M, AlMomani A, et al. The effect of statins on rate growth, malignant transformation and surgical intervention of pancreatic cysts: A 10-year follow-up study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 Mayo 2-5; Chicago, IL. Su1491.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



PÁNCREAS

Actualidades en cirugía de páncreas

C. Chan^{a*}, J. Ramos-Aranda^b

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ^bCentro Médico ABC

Recibido el 24 de mayo de 2020; aceptado el 12 de junio de 2020

Con 8%, el adenocarcinoma de páncreas (AP) tiene la peor supervivencia a cinco años. Aunque el AP no figura dentro de las 10 neoplasias malignas más frecuentes, representa la tercera más letal. La incidencia del AP ha aumentado del 2000 al 2015, tanto en hombre como en mujeres, así como en pacientes menores y mayores de 50 años.¹ De forma concomitante se ha observado un aumento de la prevalencia de factores de riesgo reconocidos, como el tabaquismo, la obesidad y la DM. Se calcula que para finales de esta década las muertes atribuibles AP superarán las muertes por cáncer de colon, y se convertirá en la segunda causa de muerte por cáncer.² Desde el punto de vista quirúrgico, poco más se puede hacer para mejorar la supervivencia de los pacientes. Por el contrario, muchos avances se han logrado con el fin de reducir la morbilidad de la propia resección. La cirugía pancreática se diferencia de otras por lo compleja y mórbida; cerca del 50% de los pacientes desarrolla alguna complicación.³

La selección de pacientes para pancreatoduodenectomía (PD) es cada vez más amplia, ya que de forma fortuita la mortalidad ha decrecido a menos del 5%, lo que ha llevado a poder operar a pacientes mayores de 80 años. Este estudio de Stern y colaboradores revisó de manera retrospectiva a 887 pacientes, de los cuales 8.5% era mayor de 80 años; se observó que no existe una diferencia significativa

entre los días de estancia intrahospitalaria y la mortalidad a los 90 y 365 días; se concluyó que en centros especializados la operación no significa una mayor morbilidad en pacientes mayores de 80 años.⁴

En las últimas décadas, gracias al trabajo de grandes cirujanos e investigadores, se ha logrado disminuir de forma muy notoria la mortalidad y morbilidad de la PD. El talón de Aquiles de la cirugía pancreática es todavía la fístula pancreática posoperatoria (FPPO). La FPPO clínicamente significativa se define como aquella que requiere drenaje percutáneo, que presenta drenaje espontáneo a través de la herida, necesidad de reoperación, complicaciones infecciosas, sepsis o mortalidad. Hoy en día existen varias conductas para mitigar el riesgo de desarrollar dicha complicación. Un estudio reciente de Cloyd y colaboradores demostró que en pacientes de alto y bajo riesgo de desarrollar FPPO el retiro temprano (< 3 días) del drenaje, con base en los valores de amilasa en el primer día posoperatorio (< 5,000), disminuye de forma significativa el desarrollo de FPPO (1% vs. 6%, $p = 0.0030$) y FPPO clínicamente significativa (1% vs. 5%, $p = 0.0142$).⁵

Con los resultados ya mencionados, y mediante ACS-NSQIP (*American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program*), Ahmad y colaboradores realizaron

* Correspondencia de autor: Av. Vasco de Quiroga No.15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C. P.14080, Ciudad de México. Tel. 5555135532. Correo electrónico: chancarlos@me.com (C. Chan)

un análisis de 2,778 pacientes y se encontró una incidencia de FPPO clínicamente significativa del 6.6%. Se condujo un análisis multivariado y se advirtió que no es suficiente una medición única de amilasa en el primer día, sino las variaciones de esta misma dentro de los primeros tres días. La medición de amilasa en el primer día, junto con la diferencia en el segundo y tercer días, predicen de manera más acertada el riesgo de desarrollar FPPO.⁶ Estos estudios han ayudado a cambiar la forma de interpretar las cifras de amilasa en el drenaje y su comportamiento posterior a una PD. En pacientes seleccionados, el retiro temprano de drenaje debe adoptarse.⁵

Se han estudiado otras formas de mitigar el riesgo de desarrollar FPPO, como la utilización de engrapadoras reforzadas. En el contexto de la pancreatocistomía distal, se realizó un estudio aleatorizado con el objetivo de identificar una reducción del riesgo de desarrollar FPPO clínicamente significativa. Se aleatorizó a 122 pacientes, con uso de engrapadora reforzada y convencional. No se observó una diferencia significativa entre ambos grupos (16.3% vs. 27.1%, $p = 0.15$).⁷

Una segunda complicación en la mente de todos los cirujanos posterior a una PD es el retraso del vaciamiento gástrico. Mucho se ha estudiado sin encontrar resultados contundentes, al comparar la preservación y la pérdida del píloro. Este último estudio de Gupta y colaboradores comparó las anastomosis laterolaterales contra las anastomosis terminolaterales gastroyeyunales luego de una PD no preservadora de píloro. De esta forma, al aleatorizar a 111 pacientes, se demostró que la construcción laterolateral de la anastomosis gastroyeyunal produjo una incidencia reducida de retraso del gástrico con un retiro temprano de sonda nasogástrica. Esto supone una más rápida tolerancia a la vía oral y menos días de estancia intrahospitalaria.⁸

Las complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía son potencialmente letales. Se han logrado avances en la identificación de los pacientes en riesgo de dichas complicaciones. Se han propuesto estudios preoperatorios para la identificación de factores de riesgo, de modo específico la identificación de candidiasis gástrica y colonización de bacterias resistentes a múltiples fármacos en recto. Ambos se han vinculado de forma notable con infecciones posoperatorias del sitio quirúrgico y ello ha dado pauta a la administración de antibióticos de amplio espectro y antifúngicos de forma profiláctica.^{9,10}

El nexo entre la colonización biliar documentada por cultivo al momento de la PD y la incidencia de complicaciones mayores como infección superficial e infección profunda, así como retraso del vaciamiento gástrico grave, obligan a la utilización de antibióticos de mayor espectro en pacientes con alta sospecha de colonización de la vía biliar, como lo son los pacientes con instrumentación previa.¹¹

La cifra de la bilirrubina total en los pacientes programados para pancreatoduodenectomía es predictora de morbimortalidad. Por encima de 13 mg/dl, la mortalidad pasó de 15.9% contra 1.7% por debajo de dicho límite, razón por la cual se recomienda reducir estos valores con algún procedimiento intervencionista antes de la operación. Estos nuevos datos ayudan a cuantificar el riesgo-beneficio por el riesgo de complicaciones infecciosas posterior a la manipulación de la vía biliar.¹²

Como en el resto de las áreas quirúrgicas, la cirugía pancreática avanzada ha buscado lugar para la cirugía de mínima

invasión. En 2019 se publicó el estudio LEOPARD II, un estudio aleatorizado multicéntrico, que es el más grande realizado hasta la fecha. Se aleatorizó a 93 pacientes (46 vs. 47) para pancreatoduodenectomía abierta y laparoscópica. El estudio se suspendió en fase temprana por la mortalidad a 90 días observada en el grupo laparoscópico (5 vs. 1). No se identificaron beneficios en cuanto a complicaciones y tiempo de recuperación, así como en días de estancia hospitalaria en el grupo laparoscópico. Se concluyó que se requiere una curva de aprendizaje mucho mayor a la pensada previamente.¹³

El CA19-9 se usa por lo general como un biomarcador para el AP y su respuesta al tratamiento; sin embargo, la utilidad pronóstica de este biomarcador no se ha definido aún. Luego de un estudio prospectivo realizado con 302 pacientes, de los cuales 75 recibieron tratamiento neoadyuvante, se observó que una cifra basal elevada del CA19-9 era un predictor independiente de una peor sobrevida en pacientes con AP reseccionado. Este pronóstico puede mitigarse en parte por el uso de neoadyuvancia para disminuir la carga de enfermedad a través de la normalización de dicho marcador.¹⁴

Tras la resección, el ultrasonido endoscópico (USE) tiene una sensibilidad y especificidad similares a las de los estudios de imagen, como la tomografía computarizada, la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (TEP) en la vigilancia posoperatoria, y ha demostrado ser capaz de identificar recurrencia o actividad tumoral no reconocible por otros métodos de imagen.¹⁵

El AP es todavía, y cada vez más, un problema de salud mundial. Muchas medidas se han desarrollado para poder aumentar la sobrevida de los pacientes.

Financiamiento

No existe financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Raed A, Bhagatwala J, Sherid M, et al. Rising incidence of pancreatic cancer in the US: lessons from de NPCR & SEER [abstract]. *Gastroenterology* 2019;156(6 suppl. 1): Sa1352.
2. Singh RR, Goldberg J, Varghese AM, et al. Genomic profiling in pancreatic ductal adenocarcinoma and a pathway towards therapy individualization: a scoping review. *Cancer Treat Rev* 2019;75:27-38.
3. Smits FJ, Molenaar IQ, Besselink MG, et al. Early recognition of clinically relevant postoperative pancreatic fistula: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2020;22:1-11.
4. Stern K, Spitzer AL, Chang CK, et al. Background: age is only a number - but what is the right number for a whipple procedure? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su2054.
5. Cloyd JM, Dillhoff M, Ejaz A, et al. Nationwide assessment of a risk-stratified drain placement strategy during pancreatoduodenectomy using the modified fistula risk score. Sesión de orales presentada en: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18: San Diego, CA. 8.
6. Ahmad SB, Hodges JC, Bilderback A, et al. Change in drain

- amylase in the early postoperative period is a better predictor of CR-POPF than using POD 1 drain amylase alone. Sesión de orales presentada en: AHPBA Annual Congress; 2020 marzo 5-8; Miami, FL. 54.
7. K Uemura, T Sudo, N Kondo, et al. Impact of reinforced stapler during distal pancreatectomy for pancreatic fistula, a multicenter randomized controlled trial. Sesión de orales presentada en: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 10.
 8. Gupta V, Narra N, Yadav TD, et al. Side to side or end to side gastric anastomosis after subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy: Which one is better? A randomized controlled trial. Sesión de orales presentada en: AHPBA Annual Congress; 2020 marzo 5-8; Miami, FL. 22.
 9. Gyoten K, Kato H, Noguchi D, et al. Gastric candidiasis preoperatively examined is a crucial predictor of postoperative infection-related complications after pancreaticoduodenectomy: the results of prospective study. Sesión de orales presentada en: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 17.
 10. Paiella S, De Pastena M, Azzini AM, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria infection among rectal carriers submitted to pancreaticoduodenectomy: a prospective observational study. Sesión de orales presentada en: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 20.
 11. Parapini M, Skipworth JRA, Desai S, et al. The association between bacterobilia and the risk of postoperative complications following pancreaticoduodenectomy. Sesión de orales presentada en: AHPBA Annual Congress; 2020 marzo 5-8; Miami, FL. 50.
 12. Chen B, Trudeau MT, Maggino L, et al. Defining the safety profile for performing pancreatoduodenectomy in the setting of hyperbilirubinemia. Sesión de orales presentada en: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 30.
 13. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:199-207.
 14. Griffin JF, Newhook TE, Vreeland TJ, et al. Baseline ca19-9 at diagnosis stratifies prognosis in patients with resected pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy or surgery-first sequencing. Sesión de carteles presentada en: AHPBA Annual Congress; 2020 marzo 5-8; Miami, FL. MO 35.
 15. Simons-Linares CR, Ragheb J, Pluskota CA, et al. EUS is helpful in diagnosing recurrence of pancreas adenocarcinoma after pancreatectomy in post-op surveillance period. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2020 mayo 2-5; Chicago, IL. Su2051.