



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Pancreatitis aguda. Estrategias de tratamiento de necrosis pancreática infectada

L. Uscanga

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 2 de junio de 2021; aceptado el 14 de junio de 2021

Introducción

En versiones previas de Ecos Internacionales se revisaron algunos aspectos del tratamiento inicial del enfermo con pancreatitis aguda y se resaltó la importancia de la hidratación oportuna, control del dolor, apoyo nutricional e indicaciones de la colangiografía endoscópica.¹⁻⁴ Se cree que al tratar de manera apropiada las condiciones iniciales del enfermo se evita el desarrollo de complicaciones locales graves. Esta noción, si bien lógica desde el punto de vista fisiopatológico, no se ha demostrado con claridad y un porcentaje nada despreciable de enfermos (20%) sigue un curso complicado que se caracteriza por necrosis pancreática, con o sin datos clínicos de respuesta inflamatoria persistente. En este grupo de enfermos, la mortalidad es elevada y depende de la infección del tejido necrosado. Es importante señalar que, si bien la necrosis pancreática es el rasgo distintivo, la gravedad la determina la insuficiencia orgánica.^{5,6}

Necrosis pancreática

La clasificación de Atlanta (2012) separa a la pancreatitis aguda en dos grupos: intersticial y necrosante. En este último puede existir necrosis pancreática, peripancreática o ambas. La distinción se realiza mediante estudios de imagen,

fundamentalmente tomografía axial computarizada trifásica. En las primeras cuatro semanas, las complicaciones locales son acúmulos de líquido y necrosis que carecen de pared y se clasifican como agudas. A partir de la cuarta semana tienden a localizarse y se separan de los tejidos contiguos por una cápsula, identificados como seudoquistes, cuando el contenido es líquido, o necrosis encapsulada constituida por material espeso y sólido (Figura 1).

El diagnóstico correcto de las complicaciones locales es fundamental para elegir las medidas terapéuticas. Mientras que las agudas responden a tratamiento conservador, las crónicas requieren con frecuencia procedimientos de drenaje invasores, costosos y mórbidos.

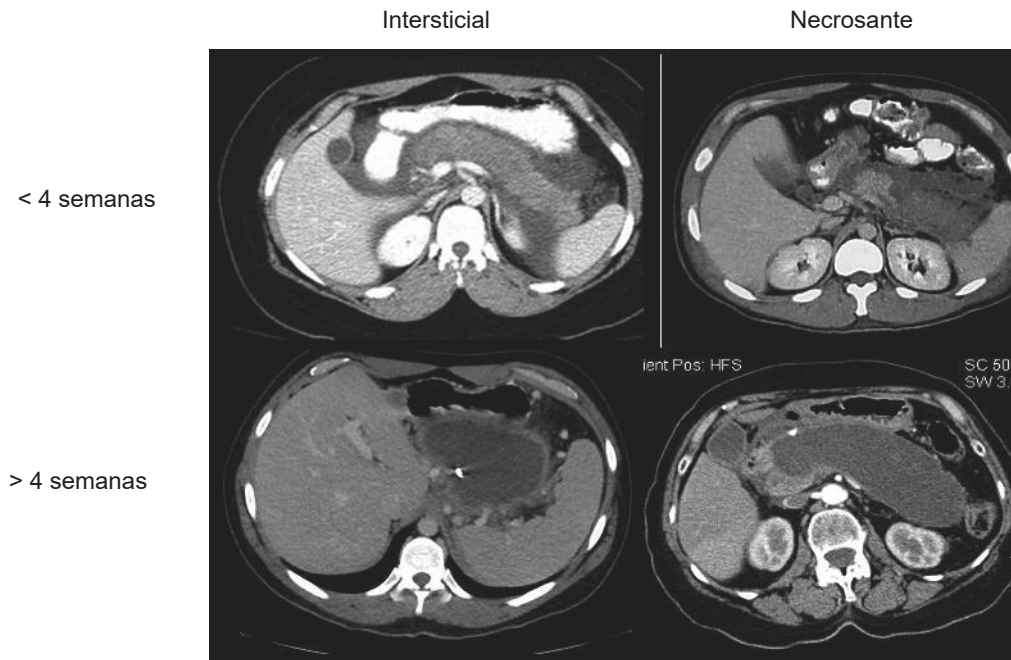
Necrosis pancreática infectada

La mortalidad en las fases tardías de la pancreatitis aguda se debe a la respuesta inflamatoria generada por la infección de la necrosis pancreática, cuyo tratamiento ha variado a lo largo de la historia pero que, en el momento actual, se guía por procedimientos graduales (*step-up*), con el drenaje quirúrgico como último recurso.⁷

Debido a sus características físicas, la mayoría de expertos considera que el drenaje de la necrosis infectada debe diferirse hasta que esté encapsulada y lo más líquida posible.

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15. Col. Sección XVI. C.P. 14090. Ciudad de México.
Correo electrónico: Luis.uscangad@gmail.com (L. Uscanga)

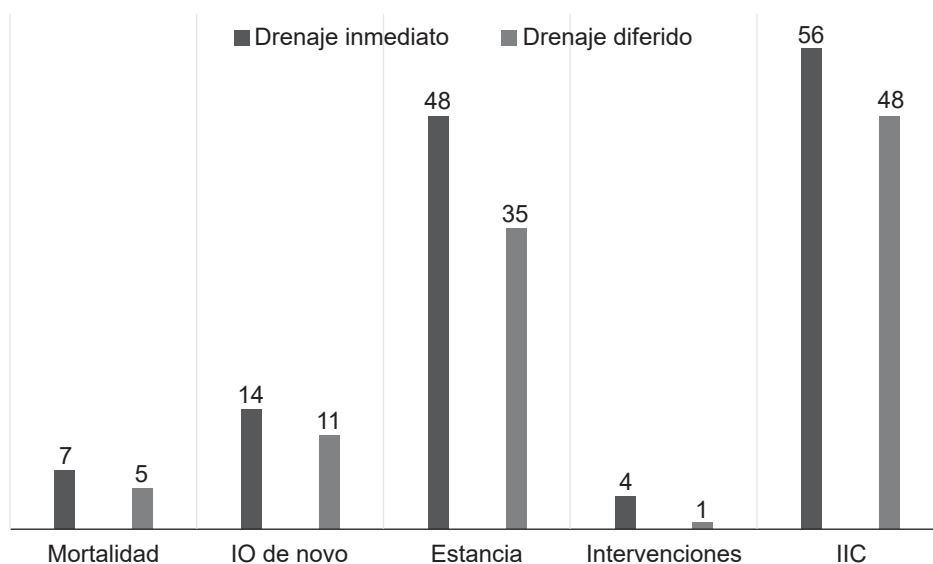
Figura 1. Ejemplos de complicaciones locales relacionadas con pancreatitis aguda intersticial y necrosante. En las primeras cuatro semanas de evolución, los acúmulos líquidos y la necrosis no se delimitan de manera clara. Nótese el realce del parénquima pancreático en los casos de pancreatitis intersticial y las zonas hipoperfundidas en la necrosante. Después de la cuarta semana de evolución, las colecciones se organizan y forman pseudoquistes (líquido) o necrosis pancreática encapsulada.



Boxhoorn et al. presentaron los resultados de un estudio de superioridad, prospectivo, en el que participaron 22 hospitales de los Países Bajos. La idea fue evaluar la evolución de enfermos con necrosis infectada que de manera aleatoria se asignaron para recibir drenaje inmediato en las 24 horas siguientes al diagnóstico de infección, o bien drenaje diferido hasta que la necrosis estuviera por completo encapsulada. Ambos grupos se trataron con antibióticos. El desenlace primario fue el puntaje del índice integral de complicaciones calculado con la clasificación de Clavien-Dindo.

Los desenlaces secundarios fueron mortalidad, complicaciones mayores, requerimiento de procedimientos de drenaje y estancia hospitalaria. Sus resultados apoyan las recomendaciones actuales de tratamiento al demostrar que no existe ventaja de un drenaje inmediato (**Figura 2**). En cambio, los enfermos que recibieron una intervención retrasada (hasta que la necrosis estuviera encapsulada) requirieron menor número de procedimientos y de manera relevante 40% de ellos (19 de los 49 casos) no necesitó ningún tipo de drenaje.⁸

Figura 2. En este estudio multicéntrico no se demostró superioridad del drenaje inmediato de la necrosis infectada. El número de complicaciones mayores y la mortalidad fueron similares entre los dos grupos. Se demostró menor necesidad de procedimientos de drenaje en el grupo de punción diferida, lo que destaca el hecho de que más de la tercera parte de los casos no requirieron drenaje.



Dhar et al. diseñaron un estudio prospectivo para comparar dos medidas terapéuticas en 154 enfermos consecutivos con pancreatitis aguda necrosante que requerían la colocación de un catéter de drenaje. Los pacientes se integraron por sorteo en dos grupos. El primero fue el tratamiento proactivo, que consistió en la aplicación de antibióticos de manera simultánea con la colocación de un catéter percutáneo cuyo funcionamiento se evaluaba cada 72 horas; el catéter se cambiaba por uno similar o de mayor diámetro si dos de los reactantes de fase aguda permanecían elevados (leucocitosis, valores de proteína C reactiva o procalcitonina), por persistencia, empeoramiento o aparición de insuficiencia orgánica y por drenaje inadecuado; si las condiciones clínicas se deterioraban a pesar de varios recambios, los enfermos eran llevados a necrosectomía. El segundo fue el tratamiento convencional: antibióticos iniciales. Se realizaba drenaje percutáneo al cuarto día en caso de persistencia, empeoramiento o aparición de insuficiencia orgánica o si la evolución era mayor a tres semanas. Se permitieron dos cambios de catéter antes de indicar necrosectomía.

Los desenlaces primarios fueron éxito del procedimiento, mortalidad, necesidad y número de necrosectomías; los secundarios, la resolución de la insuficiencia orgánica, días de estancia hospitalaria, necesidad de cuidados intensivos, complicaciones relacionadas con el drenaje y las infecciones secundarias. El éxito global del tratamiento fue mayor (85.7% vs. 36.4%; $p < 0.0001$) y la mortalidad menor (10.39% vs. 27.27%; $p = 0.007$) en el grupo de tratamiento proactivo sin diferencia en número (1.2 ± 0.4 vs. 1.58 ± 0.6 ; $p = 0.19$) y necesidad de necrosectomía (6.49% vs. 15.58%; $p = 0.072$) en comparación con el de tratamiento convencional. Las diferencias, en cuanto a los desenlaces secundarios, se muestran en la **Tabla 1**.

En general, la conducta proactiva ofreció mejores resultados pero deben señalarse algunas observaciones en las características basales de los enfermos que pudieron modificar el resultado final. El tiempo de evolución (15.22 ± 7.6 vs. 22.71 ± 8.27 días) y los días con insuficiencia orgánica (IRA= 12.12 ± 6.0 vs. 6.0 ± 4.2) de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento convencional fueron mayores que los del grupo proactivo.⁹ Este sesgo de selección no es menor porque, como previamente se anotó, el principal determinante de gravedad y por tanto de letalidad es la presencia de insuficiencia orgánica.

En 2018 se publicaron los resultados del estudio TENSION que comparó dos modalidades de tratamiento de menos a

más: drenaje transgástrico guiado por ultrasonido endoscópico y necrosectomía en caso necesario contra punción percutánea y cirugía videoasistida de mínima invasión en personas con necrosis pancreática infectada. La mortalidad y las complicaciones mayores fueron similares en ambos grupos, pero la medida endoscópica se relacionó con menor índice de fístulas pancreáticas y menor tiempo de estancia hospitalaria.¹⁰ Onnekink et al., del mismo grupo de investigadores, analizaron la evolución al largo plazo de los enfermos que participaron en el estudio TENSION. Lograron inscribir a 42 de los 51 que formaron parte del brazo de tratamiento endoscópico-necrosectomía y a 41 de los 47 que se trataron con punción-cirugía de mínima invasión. Los 83 pacientes se evaluaron al menos cinco años después del estudio original. Todos fueron objeto de revisión clínica y estudios de función pancreática y se aplicó un cuestionario de calidad de vida. Los desenlaces fueron similares a los del estudio TENSION, esto es, mortalidad general, complicaciones mayores, fístulas pancreáticas, número de procedimientos necesarios y calidad de vida. No encontraron diferencias significativas en mortalidad y complicaciones mayores entre los grupos, aunque los que recibieron el tratamiento endoscópico desarrollaron menos fístulas, se recuperaron con mayor rapidez y requirieron menos procedimientos para drenaje. Los autores piensan que, en igualdad de circunstancias, la endoscopia debe proponerse como la primera línea de tratamiento en enfermos con necrosis pancreática infectada.¹¹

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Referencias

1. Soriano-Ríos A, Uscanga L. Pancreatitis aguda: novedades y reafirmación de conceptos. *Rev Gastroenterol Méx* 2019;84(Supl 1):25-26.
2. Uscanga-Domínguez L. Pancreatitis aguda: medidas terapéuticas iniciales. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83(Supl 1):88-89.
3. Uscanga L. Pancreatitis aguda. Variaciones sobre un tema de hidratación y su impacto en la evolución clínica de la enfermedad. *Rev Gastroenterol Méx* 2017;82 (Supl 1):61-62.

Tabla 1. Resultados de los desenlaces secundarios. Los enfermos en el grupo de tratamiento proactivo se recuperaron en mayor número y de manera más rápida de la insuficiencia orgánica que los tratados de manera convencional

| Desenlace | Proactivo (n=77) | Convencional (n=77) | (p) | Total |
|-----------------------|------------------|---------------------|-------|-----------|
| Resolución de IO | 56 (89) | 28 (62) | 0.001 | 84 (78) |
| Días resolución IO | 8.5±6.3 | 14.8±8.0 | 0.001 | 10.3±9.4 |
| Estancia hospitalaria | 24.4±17.3 | 28.1±19.0 | 0.151 | 26.3±18.2 |
| Estancia UCI | 15.9±13.4 | 17.5±12.2 | 0.341 | 16.8±12.7 |
| Necesidad de UCI | 34 (44.1) | 42 (54.5) | 0.199 | 76 (49.3) |
| Complicaciones | 49 (63.6) | 48 (76.1) | 0.109 | 97 (69.2) |
| Infección secundaria | 38 (49.3) | 36 (57.1) | 0.358 | 74 (52.8) |

IO= insuficiencia orgánica. UCI= unidad de cuidados intensivos.

4. Uscanga L. Actualidades en pancreatitis aguda. Dónde estamos y hacia dónde vamos. *Rev Gastroenterol Méx* 2016;81(Supl 1):77-79.
5. Dijk AM, Hallensleben DL, Van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomized trial. *Gut* 2017; 66:2024-2032.
6. Remes-Troche JM, Uscanga LF, Peláez-Luna M, et al. When should we be concerned about pancreatic necrosis? Analysis from a single institution in Mexico City. *World J Surg* 2006; 30:2027-33.
7. Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach on open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-1502.
8. Boxhoorn L, Dijk S, Grinsven J, et al. Postponed or immediate drainage of infected necrotizing pancreatitis: a multicenter randomized trial[abstract]. *Gastroenterology* 2021;160(6 Supl):S-284.
9. Dahr J, Samanta J, Gupta P, et al. A comparison between proactive versus standard strategy of percutaneous catheter management of patients with acute necrotizing pancreatitis: a randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2021; 160(6 Supl):S-284-285.
10. Brunshot S, Grinsven J, Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2018;391:51-58.
11. Onnekink A, Boxhoorn L, Bac S, Timmerhuis H, Basselink M, et al. Endoscopic versus surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: long-term follow-up of a multicenter randomized controlled trial (extension) [abstract]. *Gastroenterology* 2021;160(6 Supl):S-468.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Pancreatitis crónica y autoinmune

J. Hernández-Calleros

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 16 de junio de 2021

La pancreatitis crónica es un síndrome fibroinflamatorio del páncreas que se presenta en individuos con factores de riesgo genéticos y ambientales que desarrollan respuestas patológicas persistentes al daño del parénquima pancreático.

La pancreatitis crónica es un diagnóstico difícil de establecer en algunos casos, con retrasos diagnósticos debidos en parte a la falta de signos y síntomas patognomónicos y en parte a la falta de estudios diagnósticos que detecten cambios en el parénquima pancreático de manera temprana.

Este estudio realizado en Estados Unidos por Tirkes et al.¹ presenta una manera de recabar parámetros cuantitativos con el uso de la imagen por resonancia magnética, en busca de marcadores potenciales para fibrosis pancreática. Es un estudio multiinstitucional que tiene como objetivo obtener una escala de gravedad para fibrosis en la pancreatitis crónica. Los parámetros más objetivos son la fracción de espacio extracelular en el páncreas, la fracción de esteatosis pancreática, la utilización de la secretina intravenosa para conocer la secreción ductal y la rigidez pancreática en T1. La correlación histológica con esta escala es mejor respecto del ultrasonido endoscópico y parece ser un método prometedor, no invasivo, para la detección temprana de la fibrosis pancreática en individuos pertenecientes a grupos de riesgo para pancreatitis crónica.

Por otro lado, en el diagnóstico temprano de la pancreatitis crónica, el uso de la genética cada vez tiene un papel más importante, como lo demuestra el estudio de Whitcomb et al.² en el que se evalúa la utilidad de diferentes mutaciones en el diagnóstico etiológico de la pancreatitis crónica, así como en la posibilidad de sufrir complicaciones a largo plazo, en especial insuficiencia pancreática exocrina y cáncer de páncreas. Asimismo, la utilidad de los estudios genéticos para determinar el riesgo de diabetes pancreatogénica y el riesgo de mostrar dolor crónico, relacionado o no con trastorno de ansiedad generalizada y trastorno depresivo mayor, tiene un efecto cada vez mayor.

Las complicaciones de la pancreatitis crónica a largo plazo son múltiples. La más temprana de las complicaciones es el dolor, que puede ser intermitente o continuo y tiene diferentes orígenes como la inflamación recurrente, la compresión de órganos adyacentes y el dolor neuropático. Existen múltiples tratamientos para el dolor pancreático en la pancreatitis crónica. Los neuromoduladores son un grupo de medicamentos que pueden tener acción central o periférica, y cuya utilidad en el dolor de la pancreatitis crónica se conoce desde hace tiempo. Los beneficios de este grupo de fármacos, como demuestra el estudio de Drossman et al.,³ no se observan sólo en el ámbito de la analgesia, sino también en la regeneración nerviosa. Sin embargo, la combinación

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección 16, C.P. 14050. Tel. 5554544465.
Correo electrónico: jhcalleos@gmail.com (J. Hernández-Calleros)

de los neuromoduladores con cambios conductuales, con aceptación de la enfermedad y con el tiempo empleado por el paciente en el tratamiento analgésico no farmacológico, son de vital importancia en la generación de cambios en el patrón y el umbral del dolor.

Otra complicación de la pancreatitis crónica es la diabetes pancreatogénica, que se presenta con una frecuencia mayor de 50% en los pacientes que padecen pancreatitis crónica. La presentación del Hart et al.⁴ se basó en revisar las razones por las cuales es importante diferenciar la diabetes pancreatogénica de la diabetes tipo 2. Entre las razones principales figura la toma de decisiones para el tratamiento de esta complicación, según sea la causa de la enfermedad pancreática. De esta manera, en pacientes con diabetes pancreatogénica secundaria a pancreatitis aguda, no es conveniente el uso de los inhibidores de DPP4. En los pacientes con diabetes pancreatogénica secundaria a pancreatitis crónica, la administración de tiazolidinedionas puede favorecer la pérdida de masa ósea y por tal motivo deben descartarse como parte del tratamiento de estos pacientes. Por último, en los pacientes con diabetes pancreatogénica secundaria a cáncer de páncreas, el control de la glucosa debe ser menos estricto para evitar la hipoglucemia que puede actuar en detrimento de la calidad de vida de estos enfermos. Otra razón para diferenciar ambos tipos de diabetes es tener una oportunidad mayor de diagnosticar de manera temprana, en los individuos con diabetes pancreatogénica, cáncer de páncreas, que es más frecuente en este grupo que en los pacientes con diabetes tipo 2. Asimismo, esta diferenciación hace más fácil seleccionar a los pacientes que tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la diabetes, que son más frecuentes en los pacientes con diabetes pancreatogénica que en la diabetes tipo 2.

La pancreatitis autoinmunitaria ha demostrado ser una enfermedad de difícil diagnóstico, de prevalencia variable, cada vez mayor y que puede encontrarse aislada o ser una manifestación de una enfermedad sistémica.

El estudio de Uberoi et al.⁵ es un estudio de casos y controles cuyo objetivo fue buscar datos patognomónicos de la pancreatitis autoinmunitaria en comparación con los

pacientes con cáncer de páncreas, mediante el ultrasonido endoscópico como herramienta diagnóstica, así como la biopsia de páncreas con aguja fina. Los datos encontrados sólo en los pacientes con pancreatitis autoinmunitaria en comparación con los pacientes con cáncer de páncreas son: hipoecogenicidad difusa del parénquima pancreático; engrosamiento de la pared del conducto biliar y borde pancreático anecoico. En presencia de estos tres datos, este grupo de pacientes puede tener beneficios en realizar una biopsia con aguja fina para confirmar el diagnóstico. Los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron con mayor frecuencia una masa pancreática focal, con dilatación del conducto pancreático principal, dilatación del conducto biliar o ambas.

Financiamiento

Sin financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

Referencias

1. Tirkes T. Advances in MRI methods for diagnosis of chronic pancreatitis. Presentado en la Sesión "Advancing technologies in imaging for pancreatitis and pancreatic cancer" de la AGA. DDW virtual; 2021 mayo 21-23; sesión 2400.
2. Whitcomb DC. When to screen for genetic causes for pancreatitis and what to do with the results. Sesión oral presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;4185.
3. Drossmann DA. What about using neuromodulators for pancreatic pain? Sesión oral presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;651.
4. Hart PA. Pancreatogenic diabetes. Sesión oral presentado DDW virtual; 2021 mayo 21-23;3395.
5. Uberoi AS, Yang J, Taree A, et al. Endoscopic ultrasound can identify pathognomonic features of autoimmune pancreatitis that distinguish it from pancreatic cancer: a case-control study. Sesión oral presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;399.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Cáncer de páncreas y tumores quísticos

C. Chan-Núñez*, J. Ramos-Aranda

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 10 de junio de 2021; aceptado el 22 de junio de 2021

A pesar de décadas de ardua investigación y desarrollo tecnológico, el adenocarcinoma de páncreas (AP) aún representa una de las enfermedades malignas más desafiantes para la comunidad médica en todo el mundo. La supervivencia de los pacientes con AP es todavía desalentadora, con casi 10% a cinco años. El AP representa casi tantas muertes (466,000) como casos (496,000) debido a su mal pronóstico y es la séptima causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos en el mundo y tercera en Estados Unidos. Dado que las tasas de incidencia de esta enfermedad son bastante estables en relación con las tasas decrecientes del cáncer de mama, se ha proyectado que el cáncer de páncreas superará al cáncer de mama como la tercera causa principal de muerte por cáncer en el año 2025 en el mundo.¹

Son tres los principales obstáculos que han impedido el aumento de la supervivencia de los pacientes con AP a pesar de décadas de investigación: la incapacidad de diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, la resistencia a múltiples conductas terapéuticas y el riesgo universal de recurrencia pese a la resección quirúrgica en etapas tempranas.

El principal objetivo de varias líneas de investigación en esta época está enfocado sobre todo en el diagnóstico temprano del AP, algo que hasta la fecha ha resultado de altísima complejidad. Por esa misma razón se ha trabajado en la identificación de grupos de riesgo y en el entendimiento del

mecanismo oncogénico de los factores de riesgo para trabajar en medidas de prevención primaria. Varios estudios epidemiológicos han señalado que la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de AP, así como para peores resultados oncológicos; sin embargo, el mecanismo no es claro. Chung et al. demostraron en un trabajo en ratones que la señalización endocrina-exocrina aberrante deriva en AP en el contexto de pacientes obesos a través del déficit de leptina. Esto da pie al desarrollo de conductas preventivas con reducción calórica o administración de leptina.² Curiosamente, los autores encontraron que el mayor riesgo de desarrollo de AP era independiente de nuevas mutaciones y era, en realidad, impulsado por una remodelación de las células β , que conduce a una secreción aberrante de insulina.

Se ha descrito una aceleración notable de la progresión de la neoplasia intraepitelial pancreática a AP mediante un aumento de la secreción de gastrina que podría vincularse con la administración de dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (IBP).³ Se ha demostrado que la gastrina estimula el crecimiento del CP mediante su interacción con el receptor de colecistocinina B (CCK-BR). Este nuevo entendimiento de la posible oncogénesis de los IBP puede ayudar a identificar un grupo de pacientes en riesgo de desarrollar AP.

*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez, Sec. 16, C.P. 14080, Ciudad de México. Tel. 55 2106 5917. Correo electrónico: chancarlos@me.com (C. Chan-Núñez)

Las lesiones precursoras del AP están bien identificadas; de éstas, los tumores quísticos del páncreas representan un porcentaje considerable. La prevalencia de los tumores quísticos del páncreas en la población mundial se aproxima a 2%, la cual aumenta con la edad de los pacientes. La cirugía se relaciona con una morbilidad elevada y la vigilancia puede generar altos grados de ansiedad en los pacientes y ser muy costosa. Se ha trabajado en el desarrollo de técnicas terapéuticas menos invasivas a través de ablación endoscópica con alcohol o quimioablación con paclitaxel, que se basan en la destrucción del epitelio quístico y la reducción de su potencial maligno; de ese modo disminuyen los intervalos de vigilancia de los tumores quísticos del páncreas. Estos tratamientos deben explorarse en pacientes seleccionados.⁴

La gran resistencia a varias medidas sistémicas en el cáncer de páncreas (CP) ha impulsado la investigación de tratamientos blanco y nuevas vulnerabilidades en el mismo. El desarrollo de metástasis es la principal causa de muerte relacionada con el CP, pero se sabe muy poco sobre la biología subyacente. Por otro lado, faltan tratamientos blanco para inhibir el desarrollo de éstas. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea del gen del linaje escamoso (PTHrP codificada por PTHLH) se encuentra directamente adyacente a KRAS y se coamplifica en pacientes metastásicos.⁵ En un estudio preclínico de Pitarresi et al. se identificó el importante papel que tiene la señalización de dicho gen en la plasticidad y metástasis del CP. Este descubrimiento da pauta al desarrollo de tratamientos anti-PTHrP en protocolos clínicos.

Algo similar se ha observado e identificado en el caso de las importinas. Las células de AP muestran una expresión aumentada y aberrante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor VEGFR-2. La expresión del gen *VEGF* requiere factores de transcripción nucleares como HIF1 α . Las importinas median el transporte nuclear de proteínas que contienen una señal de localización nuclear y pueden desempeñar un papel fundamental en el crecimiento/progresión del AP. La regulación a la baja de importinas con siRNA en células de AP inhibe en grado significativo su crecimiento y proliferación y la expresión del gen *VEGF*. El aumento de la importina α en las células de AP tiene como resultado la expresión del gen *VEGF*, que impulsa el crecimiento y la proliferación de estas células. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre los mecanismos del cáncer de páncreas y proporcionan una justificación para nuevos tratamientos basados en importinas.⁶ Como estas líneas de investigación, existen varias en estudios preclínicos; es cuestión de tiempo para lograr el desarrollo de tratamientos blanco, novedosos y susceptibles de implementarse en estudios clínicos.

Alrededor del 20% de los pacientes con AP tiene enfermedad resecable o limitrofe al momento del diagnóstico. El tratamiento regular consiste en la resección seguida de quimioterapia adyuvante, pero sólo el 50% de los pacientes con cirugía recibe tratamiento adyuvante; el 25% de los pacientes sufre recurrencia en los primeros seis meses después de la resección.⁷ Se completó el primer estudio aleatorizado multicéntrico sobre quimiorradioterapia preoperatoria respecto de la cirugía inmediata en pacientes con tumores resecables y resecabilidad limitrofe con gemcitabina. Los beneficios consistentes para la mayor parte de los puntos finales secundarios y el mejor cumplimiento de la quimiorradioterapia preoperatoria en comparación con la quimioterapia

adyuvante posoperatoria sugieren la superioridad del enfoque neoadyuvante. El FOLFIRINOX preoperatorio podría mejorar aún más el resultado y hoy día se halla en investigación en el protocolo PREOPANC-2.⁸

Durante el tratamiento neoadyuvante, una disminución $\geq 50\%$ de CA19-9 se vincula con una mejoría de la sobrevida y la normalización de los valores de CA19-9 con la mayor ventaja de supervivencia. Los pacientes con una reducción estable o $< 50\%$ tienen resultados oncológicos igualmente malos que los pacientes con cifras crecientes de CA19-9, lo que sugiere una elevada probabilidad de metástasis oculta.⁹

Desde el punto de vista quirúrgico, no hay mucho más que pueda ofrecerse a los pacientes en el aspecto oncológico y mejoría de la sobrevida. Hay cierta oportunidad en la disminución de la alta morbilidad de la resección pancreática. La fístula pancreática posoperatoria (FPPO) es todavía el talón de Aquiles del cirujano. Hasta ahora se ha explorado de forma superficial la relación entre la pérdida de sangre transoperatoria y los resultados posoperatorios después de la pancreatoduodenectomía (PD), una FPPO clínicamente relevante. Se realizó un análisis de puntuación de propensión internacional que incluyó a 18 instituciones y se identificó en un análisis multivariado que el sangrado transoperatorio > 700 ml era un predictor independiente para FPPO de importancia clínica. Reducir al mínimo la pérdida de sangre es una oportunidad viable para la reducción de la incidencia de fístula pancreática y la optimización del rendimiento quirúrgico.¹⁰

Pese a que los últimos años han sido testigos de un progreso sustancial hacia la identificación de posibles soluciones a las barreras terapéuticas en AP, debe realizarse más trabajo para traducir estos hallazgos en tratamiento. En todo el mundo se realizan esfuerzos para el desarrollo de nuevos tratamientos, así como para comprender de mejor manera el comportamiento de esta enfermedad. Todo tiene la finalidad de aumentar la sobrevida de los pacientes.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Chung KM, Singh J, Lawres L, et al. Endocrine-exocrine signaling drives obesity-associated pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell* 2020;181:832-47.e18.
3. Huber M, Nadella S, Cao H, et al. Proton pump inhibition increases risk for pancreatic carcinogenesis. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; Sa286.
4. Chapman CG. Endoscopic ablation and injection therapies. Sesión de orales presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23; 2130.
5. Pitarresi JR, Norgard R, Chiarella A, et al. Collateral amplification of the PTHrP gene drives pancreatic cancer growth and metastasis and reveals a therapeutic vulnerability. Sesión de orales presentada en DDW virtual; 2021 mayo 21-23; 182.

6. Ahluwalia A, Hoa N, Jones MK, et al. Importins are critical for pancreatic cancer growth. Underlying mechanisms include increased transport of transcription factors resulting in aberrant, increased VEGF expression that drives cancer cell growth and proliferation. Sesión de carteles presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;Su292.
7. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2014;260:372-7.
8. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1763-73.
9. Thalji S, Hall W, Aldakkak M, et al. Magnitude of CA19-9 decline in response to neoadjuvant chemoradiation is associated with overall survival in patients with pancreatic cancer. Sesión de orales presentada en: DDW virtual. 2021 mayo 21-23;899.
10. Casciani F, Trudeau MT, Bassi C, et al. Clinically relevant pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy is associated with high intraoperative blood loss: An international, multi-institutional propensity score matched analysis. Sesión de orales presentada en: DDW virtual; 2021 mayo 21-23;768.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Litiasis biliar, lesiones de la vía biliar y cáncer

M.A. Mercado,* E.O. Martos-Armendariz, E.L. Castro-Romero, E. Méndez-Muñoz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 1 de junio de 2021; aceptado el 14 de junio de 2021

Ante informes previos que sugieren una menor tasa de complicaciones biliares con la colecistectomía profiláctica para el tratamiento de pacientes con coledocolitiasis, se realizó un metaanálisis para evaluar la efectividad y tasa de complicaciones de las colecistectomías diferidas contra las colecistectomías profilácticas entre pacientes sometidos a esfinterotomía biliar endoscópica. Se incluyeron nueve estudios (n = 1,605) con un total de 864 pacientes con colecistectomía diferida. Esta última resultó en un incremento significativo de la mortalidad (OR, 2.56; IC95%, 1.54-4.23; $p < 0.0001$). Los pacientes no sometidos a colecistectomía profiláctica desarrollaron más dolor biliar recurrente o colecistitis (OR, 5.10; IC95%, 3.39-7.67; $p < 0.0001$). De forma global, el 26% de los pacientes sometidos a colecistectomía diferida, eventualmente requirieron de una colecistectomía profiláctica, por lo que la colecistectomía profiláctica es todavía la conducta preferida comparada con el abordaje diferido en pacientes sometidos a esfinterotomía biliar endoscópica por coledocolitiasis.¹

Durante la pandemia, la infección perioperatoria por SARS-CoV-2 ha incrementado la mortalidad posoperatoria. Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, multicéntrico e internacional en el que se incluyó a pacientes sometidos a cirugía electiva o de urgencia y a las colecistectomías

laparoscópicas. Se comparó a los pacientes con infección preoperatoria por SARS-CoV-2 con aquellos sin infección previa. Entre 140,231 pacientes, 3,127 (2.2%) tuvieron diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2. La mortalidad ajustada a 30 días en pacientes sin infección por SARS-CoV-2 fue de 1.5% (IC95%, 1.4-1.5). En individuos con diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2, la mortalidad fue mayor en enfermos sometidos a operación en 0 a 2 semanas, 3 a 4 semanas, y 5 a 6 semanas del diagnóstico (OR 4.1, IC95%, 3.3-4.8; OR, 3.9, IC95%, 2.6-5.1; y OR, 3.6, IC95%, 2.0-5.2, respectivamente). La operación realizada ≥ 7 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2 se relacionó con un riesgo de mortalidad similar al inicial (OR, 1.5; IC95%, 0.9-2.1). Siempre que sea posible, la cirugía debe retrasarse por lo menos siete semanas seguidas de infección por SARS-CoV-2.²

Un estudio prospectivo de Schreuder et al. en el que se analizó el desenlace clínico de 836 pacientes con lesión benigna de la vía biliar reveló que, incluso a pesar de un tratamiento clínicamente exitoso, la calidad de vida de estos pacientes puede verse notoriamente comprometida debido a una incidencia de estenosis de la anastomosis hasta de 5% a 59%. Además se demostró que la falla de la reparación fue mayor en los pacientes sometidos a reparación temprana respecto de la tardía (OR, 1.65; IC95%, 1.14-2.37; $p = 0.007$),

*Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México. Tel. 55 54 87 09 00, ext. 7452-7453. Correo electrónico: mercadiatzma@yahoo.com (M. A. Mercado)

y menor para la referencia temprana contra la tardía (OR, 0.28; IC95%, 0.17-0.45; $p < 0.001$).³

La perforación de la vesícula biliar es una consecuencia mórbida de la colecistitis aguda, pero su tratamiento óptimo es aún controversial. En un estudio retrospectivo de 654 pacientes se comunicó que los individuos tratados con colecistectomía de urgencia durante el episodio agudo tuvieron mayor estancia hospitalaria posoperatoria, así como un incremento de la morbilidad mayor a 30 días y mortalidad respecto de los pacientes tratados con colecistectomía de intervalo. Un grupo seleccionado de sujetos con colecistitis aguda perforada se puede beneficiar del tratamiento operatorio en intervalo, en vez del abordaje urgente.⁴

Wang et al. demostraron que la tasa de fracaso de la reparación fue significativamente mayor para la reparación temprana en comparación con la tardía (OR, 1.65; IC95%), pero no difirió en grado sustancial para la reparación en el mismo tiempo quirúrgico contra la reparación poscolecistectomía (OR, 2.06; IC95%). En el punto de corte de seis semanas, la reparación temprana se vinculó con mayores tasas de fracaso de la reparación (OR, 4.03; $p < 0.001$), complicaciones posoperatorias (OR, 2.18; $p < 0.001$) y estenosis biliar (OR, 6.23; $p < 0.001$). Este metaanálisis reveló que entre los pacientes con LBVB, la reparación tardía redujo la tasa de morbilidad en términos de estenosis de la anastomosis, fugas biliares y cirugía de revisión.⁵

La colecistostomía percutánea es una opción viable para el tratamiento de los cálculos sintomáticos de la vesícula biliar en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. Así lo notificaron Stirrat et al. en su más reciente trabajo en el que se analizó un estudio retrospectivo entre 2000 y 2017, con 96 colecistostomías percutáneas y una tasa de éxito del 90.7%. Además, la mayoría de los pacientes (77.3%) evitó complicaciones biliares después del procedimiento.⁶

La colecistectomía subtotal se considera una alternativa ante escenarios de gran complejidad para reducir el riesgo de lesión a la vía biliar; sin embargo, no carece de complicaciones. En un estudio retrospectivo del grupo de los autores se demostró que, pese a la morbilidad vinculada con la colecistectomía subtotal, ésta fue menor que la secundaria a yatrogenia de la vía biliar debido a mayor frecuencia de reoperaciones a largo plazo y tras desarrollar cirrosis biliar secundaria. La colecistectomía subtotal es una técnica alternativa segura que puede prevenir una lesión a la vía biliar si se realiza de forma oportuna en el contexto de una colecistectomía difícil.⁷

El único tratamiento potencialmente curativo para pacientes con colangiocarcinoma perihiliar es la resección, típicamente de la vía biliar extrahepática en combinación con resección hepática extendida. En un análisis retrospectivo se compararon los desenlaces a corto y largo plazos entre pacientes sometidos a hemihepatectomía izquierda o derecha por colangiocarcinoma perihiliar; este protocolo señaló que ambas técnicas son comparables en términos de mortalidad a 90 días, morbilidad grave y supervivencia global a cinco años, y en la cual sólo la insuficiencia hepática posoperatoria fue más común en la hemihepatectomía derecha.⁸

La mejoría en desenlaces con la resección del lóbulo caudado en combinación con hepatectomía mayor es controversial en el colangiocarcinoma hiliar. En una revisión sistemática se indicó que la probabilidad de muerte fue significativamente menor en el grupo con resección del lóbulo

caudado contra el grupo sin resección (HR, 0.65; IC95%, 0.44-0.97; $p = 0.035$). El hecho de obtener una resección R0 fue mayor en el grupo con resección del lóbulo caudado (OR, 8.26; IC95%, 2.45-27.87; $p = 0.001$).⁹

El drenaje biliar se recomienda para tratar la ictericia obstructiva en pacientes con colangiocarcinoma perihiliar resecable para optimizar su estado clínico antes de la hepatectomía. Poca evidencia existe del método inicial preferido para el drenaje biliar en estos pacientes. En un estudio clínico multicéntrico se aleatorizó (1:1) a pacientes tratados con drenaje biliar endoscópico ($n=27$) o con drenaje biliar percutáneo transhepático ($n=27$). Dada la alta mortalidad vinculada en el grupo de drenaje biliar percutáneo transhepático (RR, 3.67; IC95%, 1.15-11.69; $p = 0.03$), el estudio tuvo que concluirse de manera anticipada. La proporción de pacientes con complicaciones preoperatorias graves relacionadas con el drenaje biliar fue similar entre ambos grupos (RR, 0.94; IC95%, 0.64-1.40). A pesar de ser una muestra pequeña, se recomienda llevar a cabo el drenaje biliar de manera endoscópica y reservar el abordaje percutáneo para los pacientes no susceptibles de endoscopia o tras la falla del drenaje endoscópico.¹⁰

El pronóstico de los pacientes con colangiocarcinoma perihiliar es todavía pobre a pesar de la resección curativa. En un metaanálisis se notificó que los factores clinicopatológicos relacionados con pobre pronóstico sobre la supervivencia global son afectación de ganglios linfáticos, margen quirúrgico positivo, transfusión operatoria, estadio T3-T4, y diferenciación pobre o moderada.¹¹

El trasplante hepático se ha descrito como alternativa para el tratamiento del colangiocarcinoma intrahepático localizado. A partir de una base de datos nacional de cáncer en Estados Unidos se identificaron 1,879 hepatectomías y 74 trasplantes de hígado como tratamiento en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático localizado. La mayoría de los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante fueron aquellos sometidos a trasplante (70.3% vs. 12.8%). No hubo diferencias en tiempo de hospitalización, rehospitalizaciones, mortalidad a 30 y 90 días, o mediana de supervivencia entre grupos (36.1 vs. 36.1 meses, $p = 0.34$). Después de emparejar a los grupos ($n = 57$ /grupo), no hubo diferencia en los desenlaces posoperatorios o supervivencia entre trasplante o hepatectomía (36.1 vs. 33.6 meses, $p = 0.57$). Si se considera los recursos disponibles y la inmunosupresión crónica que requiere el trasplante hepático, la hepatectomía parece ser preferible para el tratamiento del colangiocarcinoma intrahepático.¹²

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento para la redacción de este capítulo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Referencias

1. McCarty TR, Farrelly J, Njei B, et al. Role of prophylactic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for biliary stone

- disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2021;273:667-675.
2. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, et al. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia* 2021;76:748-758.
 3. Schreuder AM, Busch OR, Besselink MG, et al. Long-term impact of iatrogenic bile duct injury. *Dig Surg* 2020;37:10-21.
 4. Krecko LK, Hoyos Gomez T, Scarborough JE, et al. Postoperative outcomes after index vs interval cholecystectomy for perforated cholecystitis. *J Am Coll Surg* 2021;232:344-349.
 5. Wang X, Yu WL, Fu XH, et al. Early versus delayed surgical repair and referral for patients with bile duct injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2020;271:449-459.
 6. Stirrat J, Patel NR, Stella SF, et al. Safety and efficacy of percutaneous gallstone extraction in high-risk patients: an alternative to cholecystectomy or long-term drainage? *J Am Coll Surg* 2021;232:195-201.
 7. Chávez-Villa M, Domínguez-Rosado I, Figueroa-Méndez R, et al. Subtotal cholecystectomy after failed critical view of safety is an effective and safe bail out strategy. *J Gastrointest Surg* 2021.
 8. Franken LC, Olthof PB, Erdmann JI, et al. Short- and long-term outcomes after hemihepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma: does left or right side matter? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10:154-162.
 9. Pinotti E, Sandini M, Famularo S, et al. Resection of the caudate lobe for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Minerva Chir* 2019;74:348-358.
 10. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:681-690.
 11. Tang Z, Yang Y, Zhao Z, et al. The clinicopathological factors associated with prognosis of patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11999.
 12. Hue JJ, Rocha FG, Ammori JB, et al. A comparison of surgical resection and liver transplantation in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the era of modern chemotherapy: an analysis of the National Cancer Database. *J Surg Oncol* 2021;123:949-956.