

Pancreatitis aguda

Dr. Mauricio de Ariño Suárez
Hospital Español de México, México, D. F.

En la primera descripción de la pancreatitis aguda en 1889, Reginald Fitz, emocionado comentó: “*Es fascinante suponer cómo un proceso inflamatorio en una glándula retroperitoneal puede producir anomalías en tantos órganos*”. Desde entonces, no hay duda de que ésta es una enfermedad apasionante y, hasta la actualidad, un reto enorme para el médico. El proceso inflamatorio agudo del páncreas es producido por múltiples causas y abarca un amplio espectro de hallazgos clínicos y anatomopatológicos. Frecuentemente produce una enfermedad leve y autolimitada, pero en algunos casos puede ser catastrófica, evolucionando a formas más graves con múltiples complicaciones potencialmente fatales. No es fácil describir la gravedad que presentan estos pacientes, ni lo difícil que es la toma de decisiones o el momento más adecuado para hacerlas.

La severidad fue definida en el simposio de Atlanta de 1992¹ y sigue siendo el sistema de clasificación más ampliamente usado. Identifica a los pacientes con pancreatitis aguda severa (PAS), si presentan uno o más de los siguientes parámetros de falla orgánica (FO): estado de choque (presión sistólica < 90 mm/Hg), insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mm/Hg), falla renal (creatinina > 2 mg/dL) y sangrado gastrointestinal (> 500 mL/24 h); o si cursan con complicaciones locales (necrosis pancreática, pseudoquiste o abscesos) o índices de Ranson >3 y de APACHE II >8. En la semana de enfermedades digestivas (DDW 2008) una vez más se revisa la clasificación de Atlanta, resaltando sus limitaciones y se sugiere reclasificar la pancreatitis aguda severa.² Ahora, es claro que la FO puede ser reversible y variar en severidad, que se puede presentar en forma temprana o de manera tardía en el curso de la enfermedad y que puede ser transitoria o persistente, y de acuerdo con esto

varía el riesgo de mortalidad. También, subrayaron sus limitaciones al clasificar las complicaciones locales, ya que las colecciones y/o la necrosis pueden ser pancreáticas o peripancreáticas. Lo difícil que puede ser distinguir entre colecciones sólidas (necrosis) de líquidas (pseudoquiste) y lo importante del concepto de evolución en estas lesiones. El hecho es que la terminología en la literatura actual continúa siendo heterogénea, como lo demuestra Bollen *et al* (*Br J Surg* 2008;95:6-21) que valoran 447 publicaciones de pancreatitis aguda de 1993 a 2007 y encuentran que > 50% usan definiciones alternas de severidad y de falla orgánica y que hay una amplia variabilidad en las definiciones de complicación local.

Para lograr la reclasificación de la pancreatitis aguda, debido a las limitaciones del sistema de Atlanta, se sugiere organizar un grupo de discusión ($n = 40$) de sujetos “selectos” e interesados en el tema y un pequeño y selecto grupo de trabajo ($n = 6$ Banks, Dervenis, Vege, Tsiotos, Gooszen y Sarr) y desarrollar un primer borrador el cual podrá ser revisado por el “mundo virtual” de la pancreatología, al cual se invita para que mande sus comentarios a través de las diferentes sociedades de pancreatología.

Identificar tempranamente la severidad de la pancreatitis es crítico para poder instituir estrategias terapéuticas apropiadas. Para ello se han desarrollado diferentes sistemas de escala; en esta ocasión el Dr. Wiesen presenta nuevamente su experiencia de 6 años en 250 pacientes con el SOFA (*Sepsis-Related Organ Failure*) y evalúa el valor predictivo comparado con el de la escala de Ranson, al ingreso y a las 48 h.³ Igual que en su reporte de 2006 concluye que no hay diferencias para predecir mortalidad y necrosis, pero la escala de SOFA es superior en predecir el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En otro estudio⁴ se valora el registro de lo que llaman pancreatitis no nociva o HAPS (*Harmless Acute Pancreatitis Score*), en el que deben encontrarse: ausencia de dolor de rebote o de resistencia muscular, hematocrito y creatinina sérica normales. Con lo que se considera la prueba como positiva. El HAPS se evaluó en 1008 pacientes (608 retrospectivo, 401 prospectivo) y reportan que excepto 5 pacientes de los 238 con HAPS positiva no tuvieron necrosis pancreática, ni un curso severo de la enfermedad, ni mortalidad (sensibilidad 96%, especificidad 27%, VPN 98%, VPP 21%). Concluyen que este sistema permite detectar en 30 minutos después de la hospitalización aquellos pacientes con PA que cursarán con una enfermedad leve y ayuda a predecir con certeza qué pacientes requerirán el ingreso a la UCI.

El Dr. Banks y su grupo,⁵ que ya habían reportado la validez del BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* -BUN >25, alteraciones en el estado mental, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), edad >60 años y anormalidad pulmonar) evaluado en forma retrospectiva, ahora muestran sus resultados de validación en forma prospectiva al registrarlo dentro de las primeras 24 h de la hospitalización, en 354 pacientes con PA y 13 (5.5%) muertes, encontrando que el riesgo de mortalidad para los pacientes con 3, 4 y 5 puntos es de 7.7, 20 y 60%, respectivamente ($p < 0.0001$ prueba de Cochran-Armitage), que es muy similar a su reporte previo. Concluyen que estos resultados validan el BISAP en forma prospectiva para identificar los pacientes que con un registro de ≥ 3 tienen un alto riesgo de mortalidad.

En la búsqueda de guías para identificar a los pacientes graves o con mal pronóstico al inicio de la PA se han evaluado a los mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica. Se reporta un metaanálisis⁶ que valora a la IL-6 y la IL-8 (9 y 5 estudios) el cual concluye que en el día 1 la IL-6 descarta con certeza la PAS y que en el día 2 tanto la IL-6 como la IL-8 predicen con certeza la enfermedad severa.

Se reportan dos trabajos que valoran la utilidad del STREM-1 (*Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1*), encontrando en el primero⁷ que la incidencia de FO temprana en pacientes con niveles de STREM-1 <40 y >40 pg/mL fue de 17 y 83%, respectivamente ($p < 0.001$). La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN fue de 83%. Por lo tanto, los niveles de STREM-1 se encuentran

significativamente elevados y correlacionan con la severidad de la enfermedad y la FO temprana.

En el otro trabajo⁸ se valora la utilidad de STREM-1, en lo que continua como un difícil reto, que es detectar infección secundaria en pacientes con PAS. Midieron los niveles séricos y en el líquido de pseudoquistes en 32 pacientes con PAS en los que se sospechaba infección secundaria. La infección se desarrolló en 18 casos y reportan que el STREM-1 fue más certero que cualquier otro parámetro clínico o de laboratorio con rango de probabilidad 9.77, sensibilidad 96% y especificidad 87%. Concluyendo que la rápida detección del STREM-1 puede ser útil en establecer o excluir el diagnóstico de infección secundaria en pacientes con PAS.

Como se mencionó anteriormente, identificar lo más pronto posible a los pacientes con PAS permite el poder instituir la terapia mas apropiada, que frecuentemente requiere el manejo en una UCI, y por lo tanto, el traslado de estos pacientes de hospitales comunitarios o de atención primaria a centros más especializados de tercer nivel. El grupo del Dr. Banks⁹ estudia si el tiempo de traslado impacta en la mortalidad. Para esto, analiza los datos obtenidos de 177 hospitales en Estados Unidos, usa la escala de APACHE II para predecir severidad y divide el tiempo de transferencia de los pacientes en temprano ≤ 72 h y tardío >72 h. Encontraron 476 pacientes trasladados de los que pudieron estudiar 202, con 11 (5.5%) muertes. No encontraron diferencias significativas en la mortalidad en pacientes con enfermedad leve (APACHE <12) o severa (APACHE >20). Sin embargo, en los pacientes con severidad intermedia (APACHE 12-20), los transferidos dentro de las 72 h de la hospitalización inicial tuvieron una mortalidad significativamente reducida (3.2% traslado temprano vs. 30.8% traslado tardío, $p = 0.02$, exacta de Fisher). Concluyen que después de controlada la severidad inicial de la enfermedad, los pacientes con severidad intermedia tendrán menos riesgo de mortalidad si se trasladan dentro de las primeras 72 h de la hospitalización.

Un punto muy importante en todo paciente con diagnóstico de PA es iniciar el manejo con reposición hidroelectrolítica lo más agresiva posible, independientemente de que no se halla determinado su grado de severidad, ni el pronóstico. Sobre este tema se presentaron dos trabajos del mismo grupo de la Clínica Mayo en Rochester. En uno investigan la relación entre una pobre reposición

de líquidos y el riesgo de falla orgánica;¹⁰ y en el otro, el riesgo de mortalidad.¹¹ En el primer estudio investigan de forma prospectiva 73 pacientes que dividen en dos grupos: aquellos que recibieron $\geq 33\%$ (“Agresivo”) y $< 33\%$ (“No agresivo”) del volumen de líquidos intravenosos acumulado en 72 h administrado en las primeras 24 h de la admisión. Los puntos de interés son el desarrollo de FO, el tiempo de estancia hospitalaria mayor a 10 días y el ingreso a UCI. De los 73 casos estudiados, 42 son del grupo “Agresivo” y 31 del “No agresivo”. Entre los dos grupos no había diferencias en general (edad, sexo, IMC, APACHE, etc.). Cinco pacientes murieron, 10 desarrollaron FO y 14 tuvieron estancia mayor a 10 días. Comparándolos el grupo “No agresivo” desarrolló significativamente mayores rangos de FO (22.6% vs. 7.1%, $p < 0.03$), tuvo mayor tendencia a una estancia hospitalaria (25.8% vs. 14.3%, $p = 0.11$) y mayor tendencia a ingresar a UCI (12.9% vs. 7.1%, $p = 0.20$).

En el otro trabajo investigan 45 pacientes de forma retrospectiva, usan el mismo criterio para dividirlos en dos grupos “Agresivo” ($n = 17$) y “No agresivo” ($n = 28$). Tampoco hubo diferencias en general entre los dos grupos. Los pacientes en el grupo “No agresivo” tuvieron significativamente mayor mortalidad que el otro grupo (17.9% vs. 0%, $p > 0.04$) y mostraron tendencia a tener mayor frecuencia de FO, aunque no fue estadísticamente significativa (42.9% vs. 35.3%). Concluyen que los pacientes que no reciben al menos un tercio del volumen total para 72 h en las primeras 24 h de la admisión padecen significativamente mayor mortalidad, siendo independiente del volumen total acumulado para 72 h. Por lo tanto, retrasar la reposición agresiva de líquidos intravenosos más de 24 h se asocia a mayor mortalidad.

A mayor abundamiento hay un tercer estudio¹² que evalúa: 1) si la elevación de azoados (BUN > 25 mg/dL) al ingreso es un factor de riesgo de mortalidad en PA, 2) si la determinación seriada de BUN puede ayudar a predecir la mortalidad y 3) si la corrección de la azoemia se asocia a una reducción en la mortalidad. Es un estudio de cohorte retrospectivo en el que participan 72 hospitales en Estados Unidos. Se eligieron los casos que tuvieran ≥ 3 determinaciones de BUN dentro de las primeras 48 h de la admisión. De un total de 15,153 casos con 173 (1.1%) muertes, encontraron 6,613 con ≥ 3 determinaciones de BUN dentro de las 48 h. Hubo 93 (1.4%) muertes. La azoemia al

ingreso fue un factor de riesgo significativo para mortalidad (0.8% vs. 4.1%, $p < 0.001$). Entre todos los pacientes el aumento en el BUN se asoció con un aumento significativo en la mortalidad ($p < 0.001$). De 1301 casos con azoemia al ingreso, aquellos en los que ésta se corrigió dentro de las primeras 48 h tuvieron una reducción significativa en la mortalidad (1.6% vs. 14.4%, $p < 0.001$). Por lo que concluyen: 1) la azoemia al ingreso es un factor de riesgo significativo para mortalidad en PA, 2) un aumento en el BUN predice un aumento en la mortalidad y 3) entre los pacientes con azoemia al ingreso, una reducción en el BUN dentro de las primeras 48 h se asocia con mejoría en la sobrevida.

Otro punto importante en los pacientes con PA son las alteraciones en la permeabilidad gastrointestinal y el riesgo de infecciones. A este respecto se presentó un trabajo prospectivo multicéntrico en 14 hospitales holandeses con 159 pacientes.¹³ Dentro de las 72 h del ingreso se les administró 4 mezclas de polietilenglicol con diferentes pesos moleculares: .5 g PEG 400, 1g PEG 1500, 5 g PEG 4000 y 10 g PEG 10000, disueltos en 100 mL de agua. El PEG 400 pasa libremente la barrera mucosa intestinal intacta, mientras que los PEG más grandes solamente pueden pasar si la permeabilidad intestinal está comprometida. La determinación del PEG se mide en orina de 24 h. El rango de mortalidad general fue de 2.5%. La recuperación del PEG 10000 en orina fue mayor en los casos que fallecieron ($p = 0.01$). La FO se asocio con mayor recuperación de PEG 4000 ($p = 0.02$). Los 15 pacientes que desarrollaron FO al ingreso (9.4%; media 6.3 días $\pm$ 9.1 después del ingreso) tuvieron mayor recuperación del PEG 10000 que los pacientes sin FO ($p = 0.03$), lo mismo ocurrió con 22 pacientes con bacteriemia al ingreso ($p = 0.001$). En los casos sin FO, la bacteriemia permaneció asociada con una alta recuperación de PEG 4000 ($p = 0.005$). Concluyen que un aumento en la permeabilidad intestinal en las primeras 72 h en los pacientes con PA se asocia con mortalidad, FO (temprana y tardía) y bacteriemia y que las estrategias para reducir las complicaciones infecciosas al fortalecer la barrera mucosa gastrointestinal deben iniciarse tan pronto como sea posible en el curso de la PA.

Otro trabajo que apoya este concepto es un metaanálisis y revisión sistemática de la literatura de la superioridad de la nutrición enteral (NE)

sobre la nutrición parenteral (NPT) en PAS.¹⁴ Siete estudios llenaron los criterios de elegibilidad. Encontraron 313 casos, 146 recibieron NE y 167 NPT. Reportan un efecto benéfico de la NE sobre la NPT respecto a la mortalidad y morbilidad: mortalidad RR: 0.40 (95% CI 0.20-0.79); necrosis infectada RR: 0.43 (95% CI 0.02-0.093); otras infecciones (no pancreáticas) RR: 0.48 (95% CI 0.30-0.76; FO múltiple RR: 0.44 (95% CI 0.27-0.74); y la necesidad de intervención quirúrgica RR: 0.37 (95% CI 0.22-0.61). La conclusión es que la NE es superior a la NPT en reducir la mortalidad, el rango de necrosis infectadas, la frecuencia de otras infecciones, la frecuencia de FO múltiple y la necesidad de intervención quirúrgica. Comparado a metaanálisis previos en pancreatitis moderada o leve (McClave JPEN 2006 y Marik BMJ 2004), los autores comentan que a mayor severidad de la enfermedad mayor el beneficio de la NE.

La necrosis pancreática infectada (NPI) conlleva altas tasas de mortalidad, el tratamiento habitual es la necrosectomía quirúrgica. Pero, hay varios estudios que muestran una evolución exitosa con terapia conservadora. En la DDW 2008 se presentan dos trabajos interesantes al respecto. En el primero¹⁵ los autores mencionan que en los últimos 13 años, el manejo de sus pacientes es conservador y reportan su experiencia de 121 casos con necrosis pancreática ingresados a UCI (comentan criterios de gravedad; ventilación mecánica 41%, diálisis 30%) en los que siguieron el siguiente algoritmo: Antibióticos (Imipenem o según antibiograma), repetir CT y punción o drenaje en casos de deterioro clínico; cirugía sólo en casos de complicación de la punción o por colecciones líquidas inaccesibles al drenaje radiológico ($n = 3$). Reportan que la mortalidad general fue 12%. En 65 casos se realizó punción o drenaje con mortalidad de 8/65 (12%), que fue similar a la de los casos sin estos procedimientos 6/56 (11%). En 49/65 (75%) de los puncionados se encontraron bacterias u hongos en los aspirados y la mortalidad de éstos fue de 6/49 (12%), que no fue diferente de los pacientes con necrosis estéril. Concluyen que la mortalidad general de 12% es baja dada la severidad de los casos, que la infección de la necrosis no tuvo impacto en la evolución de los pacientes y que, por lo tanto, la presencia de necrosis infectada no contraindica el manejo conservador. Además, comentan que los predictores más importantes para la evolución fueron la creatinina sérica ($p = 0.0007$) y la edad avanzada ($p = 0.035$).

En el segundo trabajo¹⁶ comparan el manejo conservador con el quirúrgico en pacientes con NPI, los cuales dividieron en dos grupos: El grupo 1 de 1997-2002, en los que el protocolo de manejo fue necrosectomía quirúrgica (manejo médico si hubiera riesgo quirúrgico inaceptable o rechazo de paciente). El grupo 2 de 2003-2006, fue tratado de manera conservadora, incluyendo punción percutánea si se requería (cirugía sólo si no se lograba mejoría o con deterioro). Del total de 683 pacientes con PA (312 grupo 1 y 371 grupo 2), presentaron necrosis pancreática en 125 G1 y 143 G2, de ellos se confirmó NPI en 30 G1 y 50 G2. Del total de 80 casos con NPI en 10 años, aquellos tratados de forma conservadora tuvieron una sobrevida significativamente mejor que los tratados con cirugía (76.9% vs. 46.4%; $p = 0.005$). Con lo que concluyen que el adoptar un manejo conservador en este tipo de pacientes resulta en una menor mortalidad.

Por último, presentamos un trabajo del grupo de la clínica Mayo en Rochester¹⁷ que investiga cuáles son los factores de riesgo para mortalidad en aquellos pacientes que sobrevivieron a un primer episodio de pancreatitis aguda severa y son dados de alta del hospital. Siguieron a los pacientes después de su alta hospitalaria de 1992 a 2004 y los dividieron en dos grupos: los que murieron durante el seguimiento y los que sobrevivieron. Compararon factores de riesgo tanto durante su estancia en el hospital (infecciones, cirugía, etc.), como en el seguimiento (tabaco, alcohol, IMC). Identificaron 106 casos que llenaban los criterios para el estudio —30 pacientes que fallecieron en el seguimiento y 76 que vivían—, el tiempo medio de seguimiento fue de 39 meses y el tiempo medio de muerte fueron 2.2 años, con 18 (60%) que murieron dentro de los tres primeros años del alta. Los pacientes que murieron tuvieron mayores índices basales de Charlson (3.97 vs. 1.87, $p = 0.001$) y tuvieron más pancreatitis por alcohol (26.6% vs. 7.9%, $p < 0.009$), y menor pancreatitis por litiasis biliar (26.8% vs. 53.9%, $p < 0.011$) que los que sobrevivieron. La evolución en el hospital fue igual en los dos grupos. De los pacientes sin diabetes antes de la PA, aquellos que posteriormente murieron, tuvieron mayores rangos de diabetes de nuevo inicio al alta (40.7% vs. 17.6%, $p < 0.032$). Concluyen que un índice basal de Charlson de comorbilidad >3 , el desarrollo de diabetes de nuevo inicio al alta y el alcohol como etiología de la PA, fueron los factores de

riesgo para mortalidad posterior a un episodio de pancreatitis aguda severa.

Bibliografía

- Bradley. *Arch Surg* 1993;128:586-590.
- Sarr M, Zyromski N. Reclassifying acute pancreatitis. SSAT Meet-the-professor luncheon. DDW 2008:Sp626.
- Wiesen A, Meca M, Sideridis K, Kadam J, Broder A, Helft S, Schwender B, Bank S. Predicting ICU Admission and Mortality in Acute Pancreatitis: A Six Year Retrospective Single Center Experience Comparing Ranson and Sepsis-Related Organ Failure (Sofa) Scores in the Emergency Room and At 48 Hours. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-372 (M1265).
- Lankisch P, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels A. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Convenient New Means of Assessing Prognosis On Admission Evaluated in 1008 Patients with a First Attack of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-374 (M1273).
- Singh V, Wu B, Repas K, Johannes R, Banks P. A Prospective Validation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (Bisap) Score in Assessing Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-141 (955).
- Chen J, Aoun E, Gleeson F, Whitcomb D, Papachristou G. A Meta-Analysis of Interleukin-6 and Interleukin-8 As Early Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-371 (M1262).
- Kamei K, Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Ku Y, Kuroda Y, Ohyanagi H. Increased Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1 (Strem-1) in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-371 (M1260). Recibió distinción.
- Lu Z, Liu Y. Rapid Detection of Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells and the Diagnosis of Secondary Infection in SAP. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-371 (M1261).
- Wu B, Johannes R, Conwell D, Banks P. Does Timing of Transfer Influence Mortality in Acute Pancreatitis? *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-373 (M1271).
- Gardner T, Chari S, Pelaez-Luna M, Gleeson F, Petersen B, Topazian M, Clain J, Pearson R, Levy M, Sarr M, Vege SS. Lack of Aggressive Early Fluid Resuscitation Is Associated with Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-373 (M1269).
- Gardner T, Chari S, Petersen B, Topazian M, Clain J, Pearson R, Levy M, Sarr M, Vege SS. Slower Rate of Initial Fluid Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis Is a Risk for in-Hospital Mortality. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-141 (954).
- Wu B, Johannes R, Sun X, Conwell D, Banks P. Correction of Azotemia Is Associated with Reduced Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-119 (830).
- Besselink M, van Santvoort H, Boermeester M, Fischer K, Renooij W, de Smet M, Cirkel G, van Ramshorst B, Weusten B, Schaapherder A, Witterman B, Ploeg R, van Goor H, van Laarhoven C, Rosman C, Brink M, van der Harst E, Wahab P, Casper H, van Eijck C, Dejong C, Van Erpecum K, Akkermans L, Gooszen H, Members Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Gastrointestinal Permeability and Infectious Complications in Acute Pancreatitis; a Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-119 (829).
- Jafri N, Mahid S, Gopathi S, Hornung C, Galandiuk S, McClave S. Enteral Nutrition Is Superior to Total Parenteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-141 (956).
- Huber W, Neudeck M, Hauptvogel K, Umgelter A, Reindl W, Weber A, Siveke JT, Lampart CH, Schmid RM. Prognostic Factors and Outcome of 121 Patients with Non-Surgical Therapy of Necrotizing Pancreatitis: What Is the Impact of An Infection of the Necrosis? *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-119 (831).
- Sharma M, Garg PK, Banerjee D, Madan K, Sahni P, Pande GK. A Comparative Study of Primary Conservative Treatment versus Surgery for Infected Pancreatic Necrosis Over Ten Years (1997-2006). *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-119 (833).
- Gardner TB, Chari ST, Petersen BT, Topazian M, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG, Vege SS. Risk Factors for Subsequent Mortality After Initial Admission for Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2008;134(S1):A-374 (M1270).

Pancreatitis aguda

Complicaciones

Dr. Gerardo Reed San Román

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital UPAEP, Puebla, Puebla, México.

a) Pancreatitis Aguda Necrotizante (PAN)

Durante el curso de posgrado de la AGA 2008, en San Diego, California a cargo de los Dres. Hors Neuhaus, Jefe del Servicio de Medicina Interna del *Evangelisches Krankenhaus Dusseldorf* y Amit Rastogi Profesor de Medicina de la Universidad de Kansas *VA Medical Center*, se presentó la revisión de Pancreatitis Aguda Necrotizante (PAN).

La PAN se asocia con un curso clínico prologando y severo con una significativa morbilidad y mortalidad, los pacientes que no responden al tratamiento conservador son candidatos a tratamientos invasivos para debridar y drenar la necrosis. El tratamiento endoscópico deberá ser considerado como una alternativa menos invasiva que la cirugía. La técnica endoscópica utilizada deberá ser individualizada en cada paciente, ya que existen pocos estudios comparativos y una gran variación en el curso clínico y variantes en los factores anatómicos. Las decisiones sobre el abordaje endoscópico deberán ser realizadas dentro de un equipo que incluya endoscopistas, cirujanos y gastroenterólogos.

La pancreatitis aguda (PA) puede evolucionar hacia múltiples complicaciones. La necrosis pancreática con destrucción del parénquima pancreático es una de las más severas complicaciones y podría desarrollarse en aproximadamente una quinta parte de los pacientes con PA. La tomografía axial computarizada (TAC) reforzada con contraste, es considerada el estándar de oro para su diagnóstico con una seguridad en 90% de los casos, con zonas bien delimitadas que no refuerzan el parénquima mayor a 3 cm o afecciones mayores al 30% del páncreas.¹ El manejo quirúrgico se asocia a un elevado porcentaje de mortalidad (6-28%) y morbilidad (19-62%).^{2,3,4}

Las técnicas de invasión mínima han sido desarrolladas para evitar la cirugía abierta. El objetivo de estos métodos es el de remover todo el tejido necrótico y poder tener un drenaje de la cavidad remanente. En contraste con las intervenciones endoscópicas percutáneas transentéricas, éstas evitan el establecer un trayecto transperitoneal percutáneo o un trayecto retroperitoneal, el cual podría dar otro tipo de complicaciones como la formación de fístulas. La localización anatómica de las áreas necróticas tiene que ser determinadas por una TAC reforzada o por un ultrasonido transendoscópico para definir si ellas están confinadas cerca de la pared gástrica posterior, la cual es el mejor sitio para necrosectomía endoscópica. El problema principal del debridamiento es el lograr el retiro completo del tejido necrótico, el cual puede estar adyacente al tejido circunvecino. Los procedimientos consumen mucho tiempo debido a la escasa disponibilidad de accesorios apropiados y el procedimiento con frecuencia tiene que ser repetido hasta lograr establecer una cavidad libre de detritus. Hemorragias importantes pueden ocurrir en casos de afección de grandes vasos o por manipulación durante el procedimiento.

Las intervenciones endoscópicas guiadas por ultrasonido transendoscópico tienen ventajas sobre la visualización de la necrosis y también para confirmar la adherencia de la cavidad a la pared entérica y demostrar la ausencia de vasos que interfieran con la punción de la cavidad. Además la punción guiada por ultrasonido transendoscópico facilita un abordaje seguro aun en cavidades que no protruyan hacia la luz gastrointestinal.

El número de estudios en el tratamiento de necrosis pancreática es limitado,^{1,5,6} las series grandes reportan 43 pacientes en quienes se les realizó un drenaje endoscópico de una necrosis pancreática

organizada con un porcentaje de éxito del 72% y un porcentaje de complicaciones del 37%.¹

El drenaje guiado por ultrasonido transendoscópico fue reportado en tres estudios retrospectivos.^{7,8,9} En dos estudios^{7,8} 13 pacientes fueron incluidos y el tratamiento exitoso de la necrosectomía endoscópica pudo ser logrado en 12 casos, dos pacientes murieron por complicaciones no relacionadas al procedimiento.⁸

Un estudio reciente describió el debridamiento endoscópico de la necrosis bien organizada en 25 pacientes,⁹ el manejo endoscópico de la necrosis se inició con un drenaje guiado por ultrasonido transendoscópico y la colocación de una prótesis transentérica y colocación de un tubo nasoquístico, seguido por un debridamiento endoscópico en una sesión subsecuente. Este abordaje logró una resolución completa de la necrosis en 93% de los casos con un promedio de seguimiento de 16 meses, dos pacientes tuvieron que ser llevados a cirugía por complicaciones graves como hemorragia y perforación de la pared quística.

Un punto importante es la integridad del conducto pancreático como un prerrequisito para un tratamiento endoscópico exitoso. En caso de que el conducto pancreático esté roto o interrumpido, el tratamiento endoscópico de la necrosis pancreática no podrá ser definitivamente exitoso ya que el segmento proximal pancreático puede drenar hacia el área peripancreática con la subsecuente recidiva del absceso o de la necrosis infectada.¹⁰

El drenaje endoscópico transpapilar y la oclusión de una fuga puede ser logrado por una esfinterotomía pancreática y colocación de una prótesis en el conducto pancreático. Un estudio reciente demostró un tratamiento exitoso en 95% de los pacientes con ruptura del conducto pancreático con la inserción de una prótesis transpapilar. La duración media de la prótesis fue de 58 días, las complicaciones ocurrieron en 7.1% de los casos debido a oclusión de la prótesis, la cual ocasionó recurrencia de la necrosis pancreática, fístula y sepsis severa.¹¹

Conclusiones: La necrosectomía endoscópica es una alternativa prometedora a la cirugía en pacientes seleccionados con necrosis pancreática infectada, este abordaje permite un acceso mínimo invasivo a la cavidad necrótica para su drenaje y debridamiento del tejido necrótico. Procedimientos de repetición son por lo común necesarios, los casos con necrosis pancreática que no están

estrechamente relacionados a la pared gastroduodenal o que tengan múltiples áreas de pus o abscesos necróticos dentro de la cavidad peritoneal NO son candidatos para el tratamiento endoscópico. La indicación del manejo endoscópico en pacientes con PAN deberá ser siempre discutida por un equipo que incluya endoscopista, cirujano, radiólogo y gastroenterólogo.

Bibliografía

1. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE *et al.* Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 2002;56:7-17.
2. Hartwig W, Werner J, Muller CA *et al.* Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:429-35.
3. Connor S, Alexakis N, Raraty MG *et al.* Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surg* 2005;137:499-505.
4. Conner S, Neoptolemos JP. Surgery for pancreatic necrosis. Who, when and what. *World J Gastroenterol* 2004;10:1697-8.
5. Cahen D, Rauws E, Fockens P *et al.* Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. Long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy* 2005;37:977-83.
6. Park JJ, Kim SS, Koo YS *et al.* Definitive treatment of pancreatic abscess by endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2002;55:256-62.
7. Seewald S, Groth S, Omar S *et al.* Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess, a new safe and effective treatment algorithm. *Gastrointest Endosc* 2005;62:92-100.
8. Charuley RM, Lochan R, Gray H *et al.* Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006;38:925-8.
9. Voreman RR, Veldkamp M, Rauws E *et al.* Endoscopic transmural debridement of symptomatic organized pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc* 2007;66:909-16.
10. Baillie J. Pancreatic pseudocysts part II. *Gastrointest Endosc* 2004;60:105-13.
11. Varadarajulu S, Noone T, Cotton P. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc* 2005;61:568-75.
12. (W1631) Timothy B. Gardner, LC, Levy, Prabhleen Chahal, Todd H. Baron *et al.* Two Center United States Experience with Direct Endoscopic Necrosectomy for the Treatment of Walled Off Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1.
13. (834) Timothy B. Gardner, Prabhleen Chahal, Todd H. Baron *et al.* A comparison of Direct Endoscopic Necrosectomy and Usual Transmural endoscopy Techniques for the Treatment of Walled Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(4) Suppl 1.

b) Pseudoquiste pancreático (PP)

En el curso de posgrado de la ASGE 2008, realizado en la ciudad de San Diego, California se presentó la revisión del Manejo Endoscópico de los Pseudoquistes de Páncreas, por los doctores Todd H. Baron de la División de Gastroenterología y Hepatología de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota y Robert H. Hawes de la Universidad del Sur de Carolina y Centro de Enfermedades Digestivas en Charleston del Sur de Carolina.

Los pseudoquistes pancreáticos (PP), nacen o se forman como consecuencia de una lesión pancreática, el tratamiento endoscópico está dirigido ya sea al drenaje del líquido utilizando un abordaje transmural y/o para la corrección de una anomalía del conducto pancreático (ruptura) utilizando un abordaje transpapilar.

Cuando uno va a realizar un tratamiento endoscópico es importante el hacer dos principales

distinciones: 1) la colección está compuesta primariamente de líquido o ésta contiene una cantidad importante de detritus sólido y 2) cuál es el estado y la etiología de la ruptura del conducto pancreático principal.

El abordaje de las colecciones que están compuestas primariamente de líquido (pseudoquistes) es diferente de las que contienen una cantidad importante de detritus sólido, las cuales pueden ser manejadas ya sea con la colocación de una prótesis vía transpapilar o sólo con un abordaje transmural. Las colecciones con detritus sólidos por lo común requieren de una dilatación transmural agresiva que permita la evacuación del material sólido y la colocación de una prótesis con orificios grandes y catéteres para una adecuada irrigación, éstos se asocian a mayores porcentajes de complicaciones.

Existen dos tipos de pseudoquistes pancreáticos (PP), agudos y crónicos. Los PP agudos nacen o se forman como secuela de pancreatitis aguda, requieren de al menos cuatro semanas para formarse y contienen una cantidad importante de detritus sólido, el PP agudo es por lo general debido a una fuga del conducto pancreático. Los PP crónicos nacen como una secuela de pancreatitis crónica debida a una obstrucción pancreática por estenosis fibróticas y/o piedras (litos), esto da como resultado una fuga del conducto pancreático con la acumulación de líquido.

Las indicaciones para el drenaje de un PP son el manejo de los síntomas y el manejo de la infección y no necesariamente la presencia de una colección en los estudios de imagen. Los síntomas incluyen dolor abdominal que con frecuencia se exacerba con el alimento, pérdida de peso, obstrucción al vaciamiento gástrico e ictericia obstructiva. La infección es una indicación absoluta para el drenaje.

Las metas en la evaluación predrenaje incluyen: 1) establecer cuándo la colección representa una colección líquida pancreática o una colección enmascarada como una neoplasia quística (diagnóstico diferencial con neoplasia quística pancreática, duplicación quística, quiste pancreático verdadero, pseudoaneurisma, neoplasia sólida necrótica como el sarcoma retroperitoneal y linfocèle), 2) establecer las relaciones entre la colección y estructuras circunvecinas, y 3) considerar otras etiologías como cáncer de páncreas, pancreatitis autoinmune y neoplasias mucinosas pancreáticas intraductales.

Los PP pueden ser drenados por vía transpapilar, transmural o utilizando la combinación de ambas, la decisión de utilizar algún abordaje sobre otro depende del tamaño de la colección y su proximidad con el estómago o duodeno y la capacidad de poder entrar al conducto pancreático y/o llegar al área de ruptura del conducto.

Drenaje transpapilar: Si la colección comunica con el conducto pancreático principal, la colocación de una endoprótesis pancreática con o sin esfinterotomía es un abordaje útil, especialmente cuando las colecciones miden 6 cm y no pueden ser abordadas transmuralmente. La parte final de la prótesis (hacia la cola del páncreas) deberá rebasar el área de la fuga del conducto pancreático.

Drenaje transmural: No existe un abordaje estándar para el drenaje transmural. La superioridad de que ésta sea guiada por ultrasonido endoscópico vs. no guiada por ultrasonido ha sido bien demostrada. Aproximadamente 50% de médicos que respondieron a una encuesta reciente sobre prácticas de drenaje transmural están a favor de los métodos guiados por ultrasonido endoscópico.

La imagen del ultrasonido endoscópico puede teóricamente reducir las complicaciones relacionadas a la entrada transmural de los pseudoquistes, si el ultrasonido endoscópico está realmente disponible, las consideraciones deberán ser dadas por la asistencia del ultrasonido endoscópico durante el drenaje transmural. La escasa disponibilidad del ultrasonido endoscópico no impide el drenaje transmural, excepto en los siguientes casos: ventana pequeña de entrada basada por TAC, especialmente en ausencia de un área bien definida endoscópicamente (protrusión hacia la pared), coagulopatía, trombocitopenia y várices documentadas.

La entrada hacia la colección se realiza en el punto en donde endoscópicamente es visible la compresión extrínseca usando un electrocauterio con o sin prelocalización utilizando una aguja.

Una o más prótesis son colocadas a través de la pared gástrica o duodenal, después de entrar en la colección, el tracto transmural es dilatado con un balón de dilatación estándar de CPRE de 8-10 mm de diámetro que permita la colocación de una o dos prótesis de 10 Fr. La prótesis de doble cola de cochino son menos probable que emigren hacia dentro o fuera de la colección.

No existen estudios prospectivos que comparen el drenaje endoscópico con el tratamiento

médico conservador. El drenaje endoscópico exitoso es logrado en aproximadamente 75-90% con porcentajes de complicaciones del 5-10%, con porcentajes de recurrencia del 5-20%. Los resultados de un tratamiento endoscópico se comparan similares a los de un tratamiento quirúrgico, las complicaciones que pueden presentarse durante el drenaje del pseudoquiste son: hemorragia, perforación, infección, pancreatitis, complicaciones en la sedación, broncoaspiración, oclusión/migración de la prótesis, daño al conducto pancreático.

El tratamiento endoscópico puede estar asociado a complicaciones o fallas que requieren de manejo quirúrgico.

Bibliografía

1. Baron TH. Treatment of pancreatic pseudocysts, pancreatic necrosis, and pancreatic duct leaks. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007;17(3):559-79.
2. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De la Rue SA, de Lange E, Bassignani M, Gay S, Adams RB, Yeaton P. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst. A prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006;38(4):355-9.
3. Yusuf TE, Baron TH. Endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. Results of a national and an international survey of ASGE members. *Gastrointest Endosc* 2006;63(2):223-7.
4. Hookey LC, Debroux S, Delhay M, Arvanitakis M, Le Moine O, Deviere J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients. A comparison of etiologies, drainage techniques, and out-comes. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):635-43.
5. Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, Moutardier V, Delperio JR. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. *Endoscopy* 2001;33(6):473-7.
6. Cahen D, Rauws E, Fockens P, Weverling G, Huibregts K, Bruno M. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. Long-term outcome and procedural factors associated with safe and successful treatment. *Endoscopy* 2005;37(10):977-83.
7. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;66(6):1107-19.
8. Varadarajulu S, Wilcox CM, Tamhane A, Eloubeidi MA, Blakely J, Canon CL. Role of EUS in drainage of peripancreatic fluid collections not amenable for endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(6):1107-19.
9. Chahal P, Papachristou GI, Baron TH. Endoscopic transmural entry into pancreatic fluid collections using a dedicated aspiration needle without endoscopic ultrasound guidance. Success and complication rates. *Surg Endosc* 2007;10(10):1726-32.
10. (M 1491) Sung-Hoon Moon, Sang Soo Lee, Do Hyun Parc *et al.* Comparison of EUS-guided One-Step transmural Drainage of Pancreatic Pseudocysts and Conventional Transmural Drainage. A Prospective, Non Blinded, Single Center, Randomized Study. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1.
11. (1073) Shyam Varadarajulu. John D. Christein, Ashutosh Tamhane, Ernesto R. Drelichman, Charles M. Wilcox. Prospective Randomized Trial Comparing Endoscopic Ultrasound (EUS) and gastroscopy (EGD) for Trans = Mural Drainage of Pancreatic Pseudocysts. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1.
12. (W 1440) Uwe Will, Christina Wanzar, Rainer Gerlach, Frank Meyer. Endoscopic Interventions in Pancreatic Pseudocysts, Abscesses and Infected Necroses. Experiences and Treatment Results of a Large SingleCentre Case Series (N = 87). *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1.

Pancreatitis crónica

Dr. José Luis González Thompson

Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Ángeles, Centro Médico del Potosí, San Luis Potosí, SLP, México

El diagnóstico y tratamiento del paciente con pancreatitis crónica (PC) continúan representando un importante reto médico.

A diferencia de la pancreatitis aguda, en la pancreatitis crónica el daño causado deja un cambio permanente en la estructura pancreática, que se traduce en un funcionamiento inadecuado del parénquima endocrino y exocrino. Finalmente, las manifestaciones clínicas están condicionadas por la etiología, la magnitud del trastorno funcional y el cuadro doloroso.

La identificación del paciente con PC presenta dificultades, puesto que las manifestaciones varían en intensidad y el diagnóstico diferencial es amplio.

En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos en donde se evalúa la atención médica prestada, el paciente con PC consulta un promedio de tres médicos en cinco ocasiones cada uno, antes de llegar al diagnóstico definitivo. Otros datos del estudio son que la principal manifestación de este grupo de 111 pacientes, 50% de los cuales son del género masculino y con un promedio de edad de 50 años, es el dolor, el cual está presente en 96% de los casos.

La duración promedio de su enfermedad es de 8.2 años (rango de un mes a 31 años). Es importante mencionar que en general la calidad de atención de estos pacientes es pobre dado que 80% de ellos piensa que no fueron tratados con dignidad y respeto cuando tuvieron que acudir al servicio de urgencias a causa de su enfermedad, sobre todo, por la asociación que existe con el alcoholismo.¹

La calidad de vida del paciente con PC se ve afectada principalmente por el dolor, aunque los patrones del mismo difieren entre pacientes.

En un estudio realizado en 414 pacientes con PC, se comparó el patrón de presentación de

dolor (intermitente o constante) y su severidad (leve, moderada o grave). En este estudio se demuestra que el dolor constante más que la severidad de los cuadros se asocia a una mala calidad de vida, requiriendo de mayor cantidad de analgésicos así como mayor frecuencia de apoyo hospitalario, con hasta cinco veces más pérdida de días laborables/año y mayores rangos de discapacidad.²

De estos dos estudios se desprende el impacto que existe en la calidad de vida del paciente con PC, así como el gasto económico que representa su manejo.

Diagnóstico

Para sustentar el diagnóstico se llevan a cabo pruebas funcionales pancreáticas, las cuales suelen detectar PC en etapas más tempranas en comparación con los estudios que detectan cambios estructurales como US, TAC y RM.³

En años recientes el US endoscópico se ha convertido en una valiosa herramienta para sustentar el diagnóstico de PC, debido a la posibilidad de detectar anomalías del parénquima.⁴ Sin embargo, los criterios utilizados para diagnosticar PC mediante el USE se basan en los hallazgos de la pancreatografía endoscópica (clasificación de Cambridge), por lo que algunos consideran que dicha clasificación presenta limitaciones en esta aplicación. Los autores proponen una nueva clasificación (clasificación de Rosemont), con la finalidad de contar con una nomenclatura universalmente aceptada para PC.⁵

Para ello, se solicitó a un grupo de 45 expertos en USE internacionalmente reconocidos, participar para lograr criterios de diagnóstico. La mayoría determinó clasificar los hallazgos en criterios mayores y menores.

Los criterios mayores son: *a)* focos hiperecoicos con sombra acústica y litos en el conducto pancreático principal y *b)* aspecto lobulado (en panal).

Los criterios menores son: quistes, conductos dilatados igual o más de 3.5 mm, contorno irregular del conducto pancreático, conductos secundarios dilatados igual o más de 1 mm, pared hiperecoica del conducto, conductos deshilachados, focos hiperecoicos sin sombra acústica y lóbulos aislados.

Estos criterios se agrupan en:

Datos consistentes para PC

- A. (Un hallazgo mayor A + igual o más de tres hallazgos menores).
- B. (Un hallazgo mayor A + hallazgo mayor B).
- C. (Dos hallazgos mayores A).

Datos sugestivos para PC

- A. (Un hallazgo mayor A + menos de tres menores).
- B. (Hallazgo mayor B + tres o más menores).
- C. (Cinco o más hallazgos menores (cualquiera)).

Indeterminado para PC

- A. Más de dos hallazgos menores, pero menos de cinco.
- B. Hallazgo mayor B + menos de tres menores.

Normal

Igual o menos de dos hallazgos menores.

En otro estudio se recomienda valorar la cabeza del páncreas mediante el USE, la que habitualmente se excluye, utilizando los criterios de Rosemont, independientemente de la posibilidad de artefactos, pues con ello cerca de 10% de los pacientes pueden ser potencialmente detectados. Los autores recomiendan el conocimiento experto del USE para evitar falsos positivos.⁶

Tratamiento

El dolor es el síntoma más frecuente, es por ello que mucho del esfuerzo en el tratamiento de estos pacientes está encaminado al alivio del mismo. El mecanismo por el cual se produce dolor en la PC, es incierto. Se ha relacionado con inflamación pancreática, aumento de la presión ductal, neuritis, isquemia recurrente, así como causas extrapancreáticas como estenosis duodenal o de vía biliar.

El manejo del dolor en la PC deberá ser individualizado, puesto que su presentación suele ser diferente en cada paciente.

Las medidas comprenden cambios en el estilo de vida y dieta; uso de analgésicos (opioides y no opioides) enzimas pancreáticas sin capa entérica más inhibidores de acidez gástrica, terapia endoscópica como descompresión del conducto principal, dilatación del mismo, colocación de endoprótesis, bloqueo neurológico por vía endoscópica o radiológica y manejo quirúrgico en diferentes modalidades.⁷

Pancreatitis autoinmune

La pancreatitis autoinmune (PAI), se menciona como una de las probables etiologías de la PC (TI-GAR-O); sin embargo, este criterio difiere en los autores japoneses, los cuales la excluyen.

Para fundamentarlo, se realizó un estudio comparativo de los hallazgos clinicopatológicos entre un grupo de pacientes con PAI y otro grupo con pancreatitis crónica alcohólica para determinar el hecho de que la PAI sea parte de la PC, o bien, se clasifique por separado.⁸

En ambos grupos predomina el género masculino, aunque el promedio de edad es mayor en la PAI (66.7 vs. 53.0 años).

En cuanto a la imagen pancreática la inflamación es característica de PAI, no obstante, la atrofia, calcificación y el pseudoquiste se encuentran en rara ocasión.

En la pancreatografía se observa estrechez irregular del conducto mayor del páncreas en la PAI y en la PCA se observa dilatación irregular del conducto. La estenosis del tercio distal del colédoco en la colangiografía se detecta frecuentemente en el paciente con PAI (83%), y ocasionalmente en aquel con PCA (33%). Las lesiones extrapancreáticas como la sialoadenitis esclerosante y la fibrosis retroperitoneal que se asocian algunas veces con PAI no están presentes en la PCA. Los niveles de IgG4 séricos están significativamente elevados en pacientes con PAI comparados con aquellos con PCA. Además las células plasmáticas inmunorreactivas IgG4 están presentes en mayor proporción en el tejido pancreático, de los conductos biliares, hígado y ganglios linfáticos abdominales en los pacientes con PAI en comparación con aquellos con PCA. Otro factor importante es la adecuada respuesta a esteroides que se observa en la PAI, con resolución

de los cambios morfológicos, histológicos y funcionales.

Los autores concluyen que la PAI debe ser clasificada en forma separada de la pancreatitis crónica. No obstante, pocos casos finalmente desarrollan PC, en tales casos la PAI representa los estadios iniciales de una PC.

Conclusiones

La PC continúa representando un reto en su diagnóstico y tratamiento. El médico, mediante una historia clínica detallada, deberá valorar la posibilidad de este diagnóstico en el paciente con dolor abdominal crónico.

La identificación temprana del paciente con PC mediante las pruebas funcionales pancreáticas y avances tecnológicos como el US endoscópico, permitirá brindar mejor atención a estos pacientes.

El manejo médico deberá estar enfocado en mejorar la calidad de vida y disminuir el costo de atención.

Bibliografía

1. Gardner TB, Kennedy AT, Gelrud A, Banks PA *et al*. Chronic Pancreatitis and Patient Healthcare Experience: Results of a Multicenter Study. DDW San Diego 2008, May 18, AGA Institute, poster session, Abstract: S1313.
2. Mullady DK, Withcomb DC, Yadav D, Barmada MM *et al*. Chronic Pancreatitis Characterized By Constant Pain Regardless of Severity is Associated with Poorer Quality of Life, Lower Function and Increased Utilization of Resources. DDW San Diego 2008, May 18, AGA Institute, poster session, Abstract: S1314.
3. Lieb II JG, Draganov PV. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century *World J Gastroenterol* 2008;14(20):3149-3158.
4. Sato A, Irisawa A, Hikichi T, Shibukawa G, Takagi T *et al*. New EUS Criteria of Chronic Pancreatitis: Is EUS Over-Diagnosing Chronic Pancreatitis? DDW San Diego 2008, May 19, ASGE, poster session, Abstract: M 1461.
5. Hernandez LV, Sahai A, Brugge WR, Wiersema MJ, Catalano MF. Standardized Weighted Criteria for EUS Features of Chronic Pancreatitis: the Rosemont Classification. DDW San Diego 2008, May 20, ASGE, topic forum, Abstract: 669.
6. Catalano MF, Kaul V, Hernandez LV, Pezanoski JP, Guda NM *et al*. Evaluating the Head of the Pancreas in the Overall EUS Assessment of Chronic Pancreatitis (CP) Significantly Impacts the Overall Diagnosis. DDW San Diego 2008, May 19, ASGE, poster session, Abstract: M1458.
7. C. Gachago PV, Draganov WJ *Gastroenterol* 2008;14(20):3137-3148.
8. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Should Autoimmune Pancreatitis be Classified Separately from Chronic Pancreatitis? DDW San Diego 2008, May 18, AGA Institute, poster session, Abstract: S1326.

Cáncer de páncreas

Dr. Luis Carlos Chan Núñez, Dr. Ismael Domínguez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

Avances en biología molecular

El carcinoma ductal de páncreas persiste como una de las neoplasias más devastadoras, con una alta tasa de mortalidad a pesar de los avances recientes en diagnóstico, pronóstico y entendimiento de su fisiopatología. Recientemente los agentes quimioterapéuticos son más específicos en su mecanismo de acción, como consecuencia, su efecto terapéutico es mejor y presentan menos efectos adversos. Domínguez-Muñoz *et al*, estudian la relación entre la expresión de factores de crecimiento tumoral, oncogenes y genes supresores con las características patológicas, de estadio y pronóstico del carcinoma ductal pancreático. Encuentran que la expresión del receptor para VEGF, EGFR y p53 se asocia con baja diferenciación tisular e infiltración perineural y linfática. Únicamente, la expresión del receptor de VEGF junto con quimioterapia adyuvante se asocian a mayor supervivencia, esto quizá explicado por una mejor respuesta a los agentes quimioterapéuticos con la expresión de este receptor de crecimiento vascular endotelial.¹ Asimismo, la expresión de VEGF derivado de células estelares pancreáticas pueden jugar un papel importante en la génesis de fibrosis y angiogénesis pancreática inducida por hipoxia. Esto se demostró al neutralizar estas últimas mediante anticuerpos anti-VEGF.²

Estudios epidemiológicos sugieren que las estatinas pueden reducir el riesgo de cáncer de páncreas en aproximadamente 50%. En un estudio *in vitro* con células Mia PaCa-2 tratadas con lovastatina se demostró una disminución significativa del VEGF, PCNA y HIF-1alfa (*hypoxia inducible factor*) apoyando las propiedades antiproliferativas de las estatinas al bloquear factores angiogénicos de importancia en el cáncer de páncreas.³

En otro estudio buscando la relación de VEGF y COX-2 con la supervivencia y proliferación de células endoteliales, se encontró que la inhibición de COX-2 no reduce la producción de VEGF ni la viabilidad de las células endoteliales; por lo tanto, COX-2 no tiene ningún efecto en la infrarregulación del VEGF.⁴ Un derivado del celecoxib, OSU-03012, presenta propiedades citotóxicas contra células neoplásicas pancreáticas, sin influir en la regulación del VEGF.⁵ Otros fármacos con actividad citotóxica, como el ácido ascórbico, se han probado en estudios *in vitro* e *in vivo*, encontrando una dosis respuesta entre el ácido ascórbico y la producción de peróxido de hidrógeno, así como de la supervivencia y viabilidad de células neoplásicas pancreáticas. Todo esto es mediado probablemente por daño mitocondrial inducido por el ácido ascórbico.⁶

Siendo p53 una proteína contrarreguladora de ras-p21, se diseñó un péptido similar a p53 (PNC-27) mediante un modelador molecular computarizado, el cual potencialmente bloquea la proliferación de las células neoplásicas pancreáticas. En un experimento con células neoplásicas transformadas por ras, se encontró muerte celular por necrosis y ausencia de proteínas apoptóticas (caspasa 3 y 7) posterior al tratamiento con PNC-27.⁷

La neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) es una entidad con características clínico-patológicas diferentes al carcinoma ductal de páncreas. Su pronóstico y manejo es completamente distinto. Importantes aberraciones citogenéticas han sido descritas como características de IPMN y diferentes del carcinoma ductal. Esto puede proveer una base para el estudio futuro, entendimiento clínico y fisiopatológico de esta entidad así como su tumorigénesis y comportamiento diferente al carcinoma ductal.⁸

Se ha observado un aumento en el riesgo de 3.8 veces de presentar otras neoplasias sincrónicas con IPMN cuando se compara la prevalencia de éstas en pacientes con carcinoma ductal. Las más frecuentes son pólipos adenomatosos, carcinoide, cáncer de piel, mama y próstata así como colorrectal.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de cáncer de páncreas en pacientes de alto riesgo, permitiría un aumento en la sobrevida a largo plazo. Múltiples estrategias de tamizaje se han intentado, dentro de éstas, la colangiorresonancia ha demostrado su utilidad para la detección de tumores pequeños y lesiones premalignas.¹⁰ De igual manera la combinación de ultrasonido endoscópico (USE) y colangiopancreatografía realizados en centros especializados, facilita el diagnóstico de cáncer de páncreas reseable.¹¹

El ultrasonido endoscópico es una herramienta innovadora en el diagnóstico de cáncer de páncreas. En la actualidad, sólo una minoría de pacientes tiene acceso a este estudio, aunque la tendencia es hacia un incremento en su indicación, posiblemente a causa de la mayor disponibilidad tecnológica y mayor entrenamiento.¹² Sin embargo, existen variaciones en su uso de acuerdo con la situación geográfica y nivel socioeconómico.¹³

Aunque la tendencia general indica que el USE no impacta en la sobrevida a largo plazo, en un estudio extraído de una base de datos poblacional se encontraron medianas de sobrevida de 9 y 5 meses entre el grupo en el que se usó USE y en el que no. La diferencia fue significativa ($p < 0.0001$) y permanece independiente al ajustar para edad al diagnóstico, raza, género, comorbilidades y estado tumoral.¹⁴

En otro estudio con 43 pacientes con síndromes hereditarios de riesgo para cáncer de páncreas (Peutz-Jeghers, mola melanoma), se encontró una incidencia del 7% de cáncer asintomático y 16% de lesiones premalignas. Aunque no se demuestra un impacto en la sobrevida, el tamizaje con USE parece ser útil y seguro.¹⁵

Por otro lado, el USE con contraste, demuestra una sensibilidad del 91.5% y especificidad del 94.6% en la diferenciación de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas.¹⁶

Los factores ocupacionales y ambientales pueden actuar de manera sinérgica con polimorfis-

mos hereditarios o adquiridos, resultando en una ocurrencia temprana del cáncer pancreático. Así se demuestra con la exposición ambiental a humo de cigarro y tabaquismo en pacientes con historia familiar de cáncer de páncreas.¹⁷

La utilidad en predicción y pronóstico del CA 19-9 ha sido siempre controversial. En un estudio retrospectivo de 328 pacientes estudiando valores crudos y corregidos de CA 19-9, no se encontró ninguna correlación histológica ni utilidad en predicción o pronóstico,¹⁸ incluso se ha demostrado la incidencia de cáncer de páncreas con CA 19-9 elevado de sólo 2.8% en pacientes asintomáticos.¹⁹ Muchas otras enfermedades benignas y malignas pueden causar elevación de CA 19-9, como consecuencia es un marcador muy inespecífico.²⁰

Otros marcadores predictivos están en desarrollo, específicamente proteómicos, de fácil disponibilidad y poco invasivos, como la detección de proteínas específicas de cáncer de páncreas en materia fecal²¹ y biomarcadores en saliva. La optimización de esta tecnología, aun en sus primeras fases de desarrollo, mejorará el diagnóstico y estadaje temprano del cáncer de páncreas.²²

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la mejor opción terapéutica en cáncer de páncreas. Aunque la resección linfática extendida y retroperitoneal no tiene ningún beneficio, la sociedad pancreática japonesa (JPS) recomienda la disección del plexo nervioso peripancreático en tumores menores a 2 cm.²³ Rodríguez *et al*, calculan que el número necesario a tratar de pacientes con cáncer de páncreas para alcanzar una sobrevida de 5 años es de 4 para 1.²⁴ Debido a esto, la quimioterapia es una opción como coadyuvante en el tratamiento. Recientemente la gemcitabina se ha usado como la primera línea de tratamiento de quimioterapia adyuvante. El uso de hipertermia, dado sus efectos citotóxicos, junto con gemcitabina impacta favorablemente en la sobrevida general a un año, siendo de 49% a diferencia de 30% con gemcitabina sola.²⁵ De igual manera, mejora la sobrevida de pacientes con márgenes microscópicos positivos, incluso acercándose a la sobrevida de una resección con márgenes libres.²⁶

Las lesiones pancreáticas intraepiteliales (PanIN) teóricamente son consideradas precursores de lesiones invasivas, poco es conocido sobre su relevancia clínica. En un estudio retrospectivo de

172 pacientes se encontró presencia de estas lesiones en pacientes con recurrencia local de la enfermedad en 81.8% a comparación de la población general resecada.²⁷

Actualmente, el tratamiento en pacientes con enfermedad local avanzada es sumamente limitado. El uso de radiofrecuencia para ablación de lesiones locales avanzadas ha sido recientemente introducido de manera experimental. Los resultados son controvertidos y las series aún muy limitadas. En una serie de 8 pacientes hubo 3 complicaciones que pusieron en riesgo la vida, una muerte por fuga biliar y sepsis abdominal, dos casos con hemorragia gastrointestinal que requirió embolización.²⁸ En otra serie de 27 pacientes no hubo mortalidad en el primer mes posoperatorio, únicamente 7 pacientes con complicaciones relacionadas como fístula pancreática, trombosis mesentérica y una reoperación por pseudoaneurisma esplénico. Hubo un impacto favorable en el control del dolor en 75% de los pacientes.²⁹

El uso de stents radiactivos en pacientes con enfermedad irresecable tiene un impacto paliativo favorable, así como en calidad de vida y costos.³⁰

En cuanto al pronóstico, se ha observado que la razón de nodos linfáticos (LNR) es un mejor predictor de sobrevida que el número total de nodos con enfermedad metastásica. Esto puede ser explicado por un mejor estadiaje entre mayor número de ganglios resecados, disminuyendo la probabilidad de subestimar la diseminación de la enfermedad.³¹

La calidad de vida es una nueva herramienta clínica que permite la toma de decisiones y evaluación de un paciente, de acuerdo con la propia percepción del paciente de su estado de salud. En el caso del cáncer de páncreas, en vista de las limitaciones actuales en su tratamiento, la calidad de vida puede ser el factor clínico que determine el manejo, además de las ventajas en sobrevida y paliación de síntomas. En un estudio de 43 pacientes posoperados de pancreatoduodenectomía, se encontraron diferencias significativas entre los valores pre y posoperatorios de calidad de vida, usando el cuestionario SF-36, específicamente en los dominios físicos, mental y de percepción de salud.³² Aunque con un diseño diferente y utilizando un cuestionario Europeo (EORTC QLQ-C30), los resultados son concordantes con otro estudio de 168 pacientes.³³

Bibliografía

1. Leon-Lozano A, Vieites B, Larino-Noia J *et al.* Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Expression of Growth Factor Receptors, Oncogenes and Supresor Genes and Its Relationship to Pathological Features, Staging and Survival. DDW 2008.
2. Masamune A, Watanabe T, Kikuta K *et al.* Proangiogenic Role of Pancreatic Stellate Cells. DDW 2008.
3. Graybill TN, Koetsier J, Kunte D *et al.* Statins Suppress Angiogenic Mediators in Pancreatic Carcinogenesis: Implications for Chemoprevention. DDW 2008.
4. Toomey DP, Manaham E, McKeown CK *et al.* Inhibition of VEGF and not COX-2 is Effective in a Model of Pancreatic Cancer Angiogenesis. DDW 2008.
5. Toomey DP, Manaham E, McKeown CK *et al.* Osu-03012 a Celecoxib Derivative has increased cytotoxicity and does not stimulate vascular endothelial growth factor production regardless of cyclooxygenase-2 expression in pancreatic cancer cell lines. DDW 2008.
6. Cullen J, Buettner GR, Du J *et al.* Ascorbate-Induced Cytotoxicity in Pancreatic Cancer. DDW 2008.
7. Sookraj KA, Adler V, Sarafraz-Yazdi E *et al.* Novel p53-derived peptide induces extensive necrosis in cancer cells. DDW 2008.
8. Fritz S, Fernandez-del Castillo C, Mino-Kenudson M *et al.* Recurrent chromosomal aberrations in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). Pancreas Club 2008.
9. Mathis KL, Reid Lombardo K, Sarr MG. Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas compared to pancreatic adenocarcinoma and referral patients. Pancreas Club 2008.
10. H de Vos W, Rothenmund H, Haider MA *et al.* Results of surveillance for hereditary pancreatic cancer using annual MRI(CP). DDW 2008.
11. Saunders MD, Byrd DR, Bronner MP *et al.* Surveillance and natural history of high risk patients who inherit pancreatic cancer. DDW 2008.
12. Li F, Zhou Y, Chak A *et al.* Temporal trend in utilization of endoscopic ultrasonography in patients with pancreatic cancer. DDW 2008.
13. Li F, Zhou Y, Chak A *et al.* Geographic and patient-level variations in utilization of endoscopic ultrasonography in patients with pancreatic cancer. DDW 2008.
14. Li F, Zhou Y, Chak A *et al.* Endosonographic evaluation improves survival in patients with pancreatic cancer. DDW 2008.
15. Poley JW, Kluijff I, Gouma DJ *et al.* Endoscopic ultrasonography is a valuable tool with high yield in screening of patients at high-risk patients for pancreatic cancer. DDW 2008.
16. Hocke M, Dietrich CF, Stallmach A. The use of contrast enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. DDW 2008.
17. Yeo PT, Hruban RH, Klein AP *et al.* Assessment of "Gene-Environment" interaction in cases of familial and sporadic pancreatic cancer. DDW 2008.
18. Barton JG, Bois JP, Wood CM *et al.* Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma. DDW 2008.
19. Kim BJ, Lee KY, Moon TG *et al.* How do we interpret an elevated carbohydrate antigen 19-9 level in asymptomatic subjects? DDW 2008.
20. Quint PS, Harrington JJ, Oberg AL *et al.* Pancreatic cancer detection by stool testing: Pilot study targeting proteomic markers. DDW 2008.
21. Gao J, Zhu F, Li Z *et al.* Differential proteomic analysis of human pancreatic juice from pancreatic cancer, chronic pancreatitis and cholelithiasis. DDW 2008.
22. Egawa S, Motoi F, Unno M. Combined resection of extrapancreatic nerve plexus may improve the survival after pancreaticoduodenectomy for small pancreatic cancer. DDW 2008.
23. Rodriguez SA, Faigel DO. Surgical resection for pancreatic cancer: An estimation of the number needed to treat. DDW 2008.
24. Kokura S, Ishikawa T, Ando T. The effect of sequential combination of hyperthermia and gemcitabine for the treatment of advanced unresectable pancreatic cancer. DDW 2008.
25. Wada K, Amano H, Miura F *et al.* Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy following R1 resection still improves survival for patients with locally advanced pancreatic cancer. DDW 2008.
26. Hwang C, Rotterdam H, Bill AZ *et al.* High-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) is associated with local recurrence of pancreatic adenocarcinoma after "curative" surgical resection. DDW 2008.
27. Logue J, Leen E, Moug SJ *et al.* Radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic cancer. DDW 2008.
28. Frigerio GR, Salvia R, Barbi E. *et al.* Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer: result of a pilot study on 27 consecutive patients. Pancreas Club 2008.
29. Liu Y, Lu Z. Intraluminal implantation of radioactive stents for treatment of unresectable pancreatic cancer, extrahepatic bile duct carcinoma and ampullary carcinoma: a pilot trial. DDW 2008.
30. Hurtuk MG, Hughes C, Shoup M *et al.* Does lymph node ratio (LNR) impact survival in resected periampullary malignancies? Pancreas Club 2008.
31. Makowiec F, Riediger H, Fischer E *et al.* The lymph node-ratio is the strongest factor predicting survival after resection of pancreatic cancer. Pancreas Club 2008.
32. Chan C, Dominguez I, Franssen B *et al.* Comparison of health-related quality of life between preoperative and postoperative stage after pancreatoduodenectomy. Pancreas Club 2008.
33. Salvia R, Crippa S, Partelli S *et al.* Quality of life in long-term survivors after pancreatoduodenectomy. Pancreas Club 2008.