



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Pancreatitis aguda: novedades y reafirmación de conceptos

A. Soriano-Ríos,^{a*} L. Uscanga^a

^a*Clinica de Páncreas, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Fisiopatología

En versiones previas de ECOS Internacionales se han presentado trabajos que señalan la importancia de los componentes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como precursor de la insuficiencia orgánica (IO) múltiple. Asimismo, se ha afirmado que es ésta la principal determinante de gravedad y mortalidad en las distintas etapas evolutivas de la pancreatitis aguda (PA). Varios factores se han relacionado con su desarrollo, entre ellos la disfunción endotelial causada por mediadores de la inflamación.¹ Este año, Tang y colaboradores presentaron los resultados de un estudio clínico en 18 enfermos con PA (7 con IO), y analizaron 99 muestras de sangre que obtuvieron en periodos variables de la evolución clínica inicial (3-7 días). Determinaron la citotoxicidad sérica al medir la viabilidad de células endoteliales de intestino humano incubadas con el suero de los enfermos con PA. Emplearon cromatografía líquida de alta precisión para identificar los factores plasmáticos de bajo peso molecular, con especial énfasis en metabolitos de aminoácidos (AAM), por último, expusieron a las células endoteliales humanas a 4 AAM en forma individual. Noventa y uno de los 187 AAM analizados se encontraron más altos en sujetos con PA grave ($p < 0.01$). Se identificó una correlación positiva entre toxicidad sérica y la presencia de IO ($p < 0.001$), sobre todo con 4 AAM (1-metilhistidina, 4-hidroxifenilacetato, sulfato de 3-metoxitiramina y

lanthionina) que, por otro lado, no modificaron la viabilidad de las células endoteliales.² Los resultados de estos autores apoyan la noción inicial del mismo grupo de investigadores en el sentido de considerar la toxicidad sérica como factor de daño endotelial que presentan los enfermos con PA e IO y en particular señalan seis compuestos derivados del metabolismo de AA que se relacionaron con IO.

Una de las complicaciones más graves de la PA es la necrosis pancreática infectada y se asume que alteraciones en la integridad de la barrera intestinal posibilitan la translocación bacteriana. Jakkampudi y colegas presentaron los resultados de un interesante protocolo experimental en ratones C57BCL6/J que se dividieron en tres grupos: a) grupo control ($n = 4$); b) PA inducida por ceruleína ($n = 4$); y c) PA inducida por L-arginina ($n = 4$). Los ratones se sacrificaron y se obtuvieron muestras de sangre a las 12, 24, 48 y 72 h luego de la inducción. En todos los casos confirmaron PA. La inflamación se determinó al cuantificar citocinas en plasma y en homogenizados de tejido pancreático e intestinal. Los cambios en permeabilidad intestinal se evaluaron con la expresión de proteínas de unión estrecha (zonulina-1,2) y apoptosis en intestino (caspasa-3) y las alteraciones de la microbiota con análisis bioinformático a partir de secuenciación de DNA con 16sr. Los resultados son promisorios y podrían explicar la secuencia de episodios que ocurren en los enfermos con PA. Los valores más altos de citocinas infla-

Correspondencia de autor: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Gastroenterología, Vasco de Quiroga 15, C.P. 14000, Tlalpan, Ciudad de México. Tel. 5555733418. *Correo electrónico:* andrea.soriano.rios@gmail.com; luis.uscangad@gmail.com

matorias se observaron 12 horas después de inducir la pancreatitis y se normalizaron 12 horas después (24 h). La expresión de las proteínas de unión estrecha comienza a decrecer desde las 12 horas y alcanza su máximo punto a las 72 horas. Al contrario, los cambios más notables en diversidad y riqueza microbiana se alcanzaron a las 48 horas.³

Tratamiento

Con la finalidad de uniformar las medidas terapéuticas que deben instituirse en los enfermos con PA se han publicado varias guías clínicas que, apoyadas en evidencia, sugieren las más útiles. Sin embargo, debe señalarse que la mayoría de las recomendaciones se basa en opinión de expertos o evidencias con calificaciones moderadas a débiles.

Yang y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo en 746 pacientes con PA en un periodo de siete años. Recabaron información acerca de la hidratación intravenosa, tanto en la cantidad de líquido administrada como en el tipo de solución empleada, prescripción de antibióticos y realización de tomografía computarizada (TC) en las primeras 24 horas de hospitalización. El objetivo fue evaluar si la aplicación de métodos electrónicos y la educación del personal de salud enfocada en la mejoría de la calidad de la atención (SMC) influían positivamente en el uso apropiado de las medidas recomendadas en las guías clínicas. La prescripción de solución de Ringer (SR) aumentó de manera significativa durante el periodo estudiado (0% vs. 36%). El incremento fue notable después de aplicar el SMC. Por el contrario, la cantidad total de SR no presentó ningún cambio y se determinó que los objetivos terapéuticos se alcanzaron en sólo 22% de los casos. La TC (38%) y los antibióticos profilácticos (29%) no cambiaron de manera significativa durante el periodo analizado.⁴

La mayor parte de los casos de PA es leve y requiere pocas medidas terapéuticas. Ahmed y colaboradores analizaron los expedientes clínicos de 59 enfermos con PA que reunieron criterios de inclusión/exclusión para ingresar a una estrategia de tratamiento diseñada en su unidad médica. Confirmaron sus observaciones en el sentido de que un grupo seleccionado de enfermos con PA leve puede tratarse sólo en el Servicio de Emergencias sin necesidad de hospitalización con un mínimo de medidas terapéuticas y sin ocasionar efectos deletéreos a corto plazo.⁵

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha transitado por caminos encontrados en el campo de la PA de origen biliar (PAB). Las recomendaciones actuales la sitúan como indispensable cuando la PAB se relaciona con colangitis y deja abierta la posibilidad de realizarla en casos de PAB y colestasis.⁶ Schepers y colegas presentaron los resultados de un estudio clínico controlado cuya importancia mereció su inclusión en las sesiones plenarias de las dos agrupaciones más influyentes de la gastroenterología mundial: la AGA (*American Gastroenterological Association*) y la UEG (*United European Gastroenterology*). Fue un estudio multicéntrico y prospectivo que incluyó a enfermos con PAB al parecer grave sin datos clínicos o bioquímicos indicativos de colestasis que se atendieron en 26 hospitales de Holanda. Los enfermos se aleatorizaron para recibir CPRE con esfinterotomía en las primeras 24 horas de la admisión hospitalaria o antes de las 72 horas de evolución. La gravedad se estableció con al menos uno de los

siguientes parámetros: a) proteína C reactiva > 150 mg/dl; b) dos o más criterios de Imrie; y c) APACHE \geq 7 puntos. Se excluyó a los enfermos con colangitis que se definieron como aquéllos con colestasis (bilirrubina > 2.3 mg/dl o dilatación del conducto biliar > 8 mm en personas de < 75 años o > 10 en mayores de 75 años) y fiebre > 38.5°C con escalofrío o > 39°C. De un total de 1 178 pacientes elegibles se aleatorizó a 232: 118 al grupo de CPRE (117 analizados) y 114 (113 analizados) al de tratamiento conservador. Las características basales fueron similares entre los grupos. La tasa de mortalidad, insuficiencia orgánica de *novo*, bacteriemia, neumonía o necrosis pancreática fue similar entre los grupos. Los enfermos que recibieron tratamiento conservador presentaron con mayor frecuencia colangitis (11 [10%] vs. 2 [2%]; RR=0.18; IC 95%, 0.04-0.78). En cuanto a los desenlaces secundarios, los enfermos tratados de manera conservadora presentaron mayor recurrencia de PA (10 [9%] vs. 0 [0%]; $p < 0.01$). De manera interesante, los resultados fueron similares en el subgrupo de sujetos que cursaron con colestasis.⁷

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para realizar este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Whitcomb DC, Muddana V, Langmead CJ, et al. Angiopoietin-2, a regulator of vascular permeability in inflammation, is associated with persistent organ failure in patients with acute pancreatitis from United States and Germany. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2287-92.
- Tang X, Wilson A, Phillips AE, et al. High levels of amino acids (AA) and their metabolites are associated with severe acute pancreatitis (SAP), and 6 Aas form a signature in toxic serum during multi-organ failure (MOF). [abstract] *Gastroenterology* 2019;156: (6 Suppl. 1): S-763.
- Jakkampudi A, Bynigeri RR, Panyala BR, et al. Dynamic association of systemic inflammation, gut microbial dysbiosis and gut barrier integrity in acute pancreatitis (AP): lessons learnt from animal model. [abstract] *Gastroenterology* 2019;156: (6 Suppl. 1): S-7.
- Yang EL, Gluskin AB, Hanley KA, et al. The quality of early acute pancreatitis management has improved minimally over time. [abstract] *Gastroenterology* 2019;156: (6 Suppl. 1): S-317-S-318.
- Ahmed A, Kothari D, Wardlaw SD, et al. Safety and efficacy of an based observational pathway for mild acute pancreatitis. [abstract] *Gastroenterology* 2019;156: (6 Suppl. 1): S-1031.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee, and others. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096-1101.
- Schepers NJ for the Dutch Pancreatitis Study Group, Hallensleben NH, et al. Early endoscopic retrograde cholangiography with biliary sphincterotomy or conservative treatment in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC): a multicenter randomized controlled trial. [abstract] *Gastroenterology* 2019;156: (6 Suppl. 1): S-112



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Ecos internacionales de lesiones quísticas de páncreas

M. Peláez-Luna

División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM; Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 26 de mayo de 2019; aceptado el 25 de junio de 2019

Antecedentes

En este texto se revisan los trabajos más relevantes sobre lesiones quísticas de páncreas presentados durante la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) de la *American Gastroenterological Association* (AGA) realizada entre el 18 y el 21 de mayo del presente año en la ciudad de San Diego, EUA.

La incidencia y prevalencia de lesiones quísticas del páncreas se ha incrementado. Algunas explicaciones de este aumento son la mayor capacidad y resolución de los estudios de imagen que detectan muchas de estas lesiones de manera incidental, así como la mayor esperanza de vida, dado que la frecuencia de lesiones quísticas del páncreas aumenta de manera directa y proporcional a la edad.¹ La presencia de un quiste en el páncreas, tanto si se detectó de manera incidental como durante el estudio de síntomas relacionados con éste, requiere una evaluación detallada con el objeto de determinar su comportamiento (p. ej., benigno o maligno) y naturaleza (p. ej., mucinoso o no mucinoso), entre otras características² que permitan seleccionar un plan de acción, como vigilancia, periodicidad de ésta, operación o incluso en algunos casos (p. ej., quiste simple) ninguna de las anteriores.^{3,4} Después de los pseudoquistes, las lesiones quísticas más frecuentes son las neoplasias

papilares mucinosas intraductales (NPMI). Estas lesiones son productoras de moco, se comunican con el conducto pancreático principal y tienen una potencial de transformación maligna. Muchas pueden atenderse con una conducta expectante y algunas otras exigen medidas quirúrgicas. La posibilidad de tratamiento expectante y su elevada frecuencia explican el incremento de estudios en busca de métodos diagnósticos y detección oportuna de cáncer en las lesiones quísticas del páncreas.

Marcadores genéticos y bioquímicos

Las NPMI se consideran precursoras de cáncer y se han identificado características clínicas y de imagen relacionadas con esta progresión; sin embargo, se conoce poco sobre los mecanismos moleculares o genéticos de la progresión. En un estudio de 30 especímenes de páncreas con NPMI y cáncer de páncreas (CP) concurrentes⁵ se realizaron mapeo, microdissección y análisis de las mutaciones de genes relacionados con CP. De acuerdo con la relación clonal determinada por mutaciones compartidas entre CP y el NPMI coexistente se establecieron tres vías: secuencial, ramificación y de novo. En casi todas las lesiones neoplásicas microscópicas (LNM), ya sea neoplasia intraepitelial pancreática o NPMI incipiente sobre un páncreas aparentemente normal, se encontró la

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI. Tlalpan, C.P. 14000, Ciudad de México, Tel. 5573-3418. *Correo electrónico:* mariopl@prodigy.net.mx (Mario Peláez-Luna)

mutación *KRAS*. La incidencia de LNM fue mayor en las vías de ramificación y *de novo* que en la secuencial. Las mutaciones *KRAS* fueron más variables en las lesiones con vía ramificada y *de novo* que en la secuencial y esta última se caracterizó por menos diversidad y más mutaciones *GNAS*. Otras mutaciones en *TP53*, *SMAD4* y *RNF43* se identificaron en las vías de ramificación y *de novo*. Se concluyó que el análisis histológico y genético de pacientes con CP y NPMI concurrentes identifica patrones vinculados con defectos de campo que pueden ayudar a seleccionar o modificar patrones de vigilancia y seguimiento en personas con neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI).

Cambios en la metilación del gen *GNAS* (gen que ha demostrado un rendimiento diagnóstico elevado para NMPI) se han evaluado en su capacidad para detectar la naturaleza mucinosa y riesgo de progresión maligna de lesiones quísticas del páncreas. A partir de un archivo de líquido de quiste pancreático se extrajo ácido desoxirribonucleico (DNA) y se analizaron sitios de metilación en el gen *GNAS*.⁶ Todas las muestras contaban con determinación de antígeno carcinoembrionario (ACE) y citología, así como un diagnóstico final ya sea quirúrgico o histopatológico.

En las 52 muestras estudiadas, el diagnóstico final fue: ocho malignos, 14 mucinosos de bajo riesgo y 30 no mucinosos. En sólo 38 pacientes, el estudio de *GNAS* fue informativo y se identificaron cambios de metilación que se relacionan con producción de moco y progresión a un proceso maligno. La hipermetilación de *NESP55* y *GNASXL* identifica lesiones quísticas con neoplasia avanzada, lo que sugiere un papel en la progresión a CP.

Por otra parte, aun cuando la mayoría de las lesiones quísticas suele ser NMPI, el uso de ACE y otros biomarcadores, así como el análisis de líquido del quiste, tienen una baja precisión diagnóstica y no es posible diferenciar con certeza lesiones benignas de malignas. Se ha demostrado que el desarrollo y progresión al CP está relacionado con aberraciones en la síntesis lipídica *de novo* y reprogramación del metabolismo de lípidos. Al considerar esto, se evaluó el desempeño diagnóstico de marcadores como ACE y glucosa, así como metabolitos (triglicéridos) obtenidos del líquido de quistes para distinguir entre mucosos y no mucosos, además de premalignos y no premalignos.⁷ El análisis metabólico de 84 muestras de líquido de quiste de 56 neoplasias mucinosas y 29 no mucinosas encontró que el área bajo la curva (AUC) del ACE para diferenciar mucinoso de no mucinoso era de 0.875, con sensibilidad de 52 y especificidad de 100% y un punto de corte de 192 µg/l, pero el metaboloma fue incapaz para diferenciar las tumoraciones premalignas de las malignas. La glucosa no fue útil en la distinción de quistes mucinosos de los no mucinosos, pero tuvo valores significativamente elevados en el grupo de malignos con una AUC de 0.8329. Por otra parte, las concentraciones de triglicéridos estuvieron significativamente elevadas en lesiones premalignas, seguidas de las benignas con una AUC de 0.78 y 0.84 para diferenciar lesiones premalignas y malignas, respectivamente.

El uso de la metabolómica mediante la medición de triglicéridos en particular demostró que conforme se incrementa su concentración también lo hace la posibilidad de transformación maligna. Mientras que la glucosa ayuda a diferenciar entre premalignos y malignos, el ACE tiene baja sensibilidad, pero alta especificidad. Los triglicéridos pueden utilizarse

como marcadores de malignidad en quistes pancreáticos y determinar el momento de indicación quirúrgica en personas con lesiones quísticas premalignas (NMPI, MCN) que se hallan bajo vigilancia de largo plazo.

Marcadores de imagen y clínicos

A pesar de la gran utilidad de los marcadores genéticos y bioquímicos, su disponibilidad y aplicabilidad es limitada, por lo que los marcadores clínicos (dolor, ictericia, etc.), de imagen (p. ej., tamaño del quiste, nódulos intramurales, etc.) y algunos serológicos de fácil acceso son todavía piedras angulares en la evaluación diagnóstica de las lesiones quísticas.

En un estudio de 266 casos de NPMI se observó que el ultrasonido endoscopio (USE) era superior a la resonancia magnética (RM) en la detección de nódulos intramurales como marcador de alto riesgo o evolución a malignidad. Resulta interesante que el tamaño del nódulo se correlaciona de manera directa con el riesgo a carcinoma, mientras que el Ca 199 no tiene utilidad alguna, pues fue normal incluso cuando ya existía carcinoma invasor, por lo que no puede utilizarse como predictor de malignidad incluso si se observan nódulos murales.

La utilidad del USE incrementa la posibilidad de realizar biopsia por aspiración de los nódulos u otras lesiones quísticas o sólidas sospechosas. Un estudio retrospectivo⁹ de 47 pacientes con quistes de páncreas en que se realizó USE y biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), mediante la cual se aspiró todo el contenido del quiste y después se obtuvo aspiración a través de las paredes del quiste colapsado atravesando las paredes y septos internos, demostró que la BAAF guiada por USE con la técnica descrita tiene el potencial de establecer de manera segura un diagnóstico histológico adecuado. El análisis histológico en la sala de endoscopia se realizó en 66% de los casos, con resultados discordantes al compararlo con la evaluación histopatológica final en 26%. En todos estos casos, basados en el tejido obtenido una vez colapsado el quiste, el grado histológico se incrementó. Esta técnica parece aumentar el rendimiento diagnóstico de la BAAF en lesiones quísticas, dado que se obtuvo diagnóstico preciso en 87% de éstas, además de incrementar la detección de lesiones histológicas de alto grado.

De acuerdo con un estudio italiano de 357 NPMI de rama secundaria,¹⁰ si no se tuviera acceso a estudios de imagen como RM o USE, algunas variables clínicas como edad, obesidad (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m²), diabetes mellitus, y el tamaño inicial del quiste (>15mm), pueden predecir progresión, así como la presencia de características preocupantes (tamaño inicial > 15 mm). Este mismo estudio señaló que la tasa de progresión y aparición de características preocupantes fue de 11.6% y 4.1% anual, respectivamente. Asimismo, encontraron que estos cambios ocurrieron cinco años después de un seguimiento en el que no se habían notificado modificaciones en tamaño o morfología. Otras características clínicas englobadas en el puntaje o escala DART (*Dutch American Risk stratification Tool*) que considera el tamaño inicial del quiste, la presencia de lesiones multifocales y antecedente de tabaquismo, parecen identificar adecuadamente a aquellos pacientes

con alto riesgo a desarrollar características preocupantes o de alto riesgo (definidos de acuerdo con las guías de Fukuoka, AGA y ESGE) a los tres y cinco años de seguimiento.¹¹

Financiamiento

El autor recibió apoyo de transporte y hospedaje por parte de la ITALMEX para asistir a la Semana de Enfermedades Digestivas de la American Gastroenterological Association realizada en la ciudad de San Diego, California.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Yoon WJ, Lee JK, Lee KH. Cystic neoplasms of the exocrine pancreas: an update of a nationwide survey in Korea. *Pancreas*. 2008; 37:254-8.
2. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004; 351:1218-26.
3. Bishop Pitman M. Pancreatic cysts. Preoperative diagnosis and clinical management. *Cancer Cytopathol* 2010; 118:1-13.
4. Handrich SJ, Hough DM, Fletcher JG. The natural history or the incidentally discovered small simple pancreatic cyst: long-term follow-up and clinical implications. *AJR*. 2005;184:20-3.
5. Mizukami Y, Omori Y, Ono Y. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm and the genetic diversity of associated organ field. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
6. Faias S, Duarte M, Cravo M. Methylation changes at the GNAS imprinted locus in pancreatic cystic neoplasm: role in the diagnosis of mucinous and malignant cysts? Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
7. Tan D, Ho YS, Yip LY. Triacylglycerols as a marker for characterization and early detection of malignancy in pancreatic cysts. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
8. Kaneko K, Tanabe T, Iwashita A. Assessment of endoscopic ultrasound (EUS) and magnetic resonance imaging (MRI) and serum levels of Ca 19-9 for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with mural nodules. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
9. Phan J, Dawson DW, Sedarat A. Endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy has a high diagnostic yield in providing a histologic diagnosis for pancreatic cysts. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
10. Capurso G, Traini M, Zerboni G. Age, obesity, diabetes and initial cyst size are associated with the risk of progression of BD-NPMI undergoing follow up. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019
11. Ciofoaia V, Overbeek KA, Alblas M. The dutch american risk stratification tool predicts well the progression of intraductal papillary mucinous neoplasm compared to Fukuoka, AGA, and ESGE guidelines. Accepted abstracts DDW 2019 [CD-ROM]. San Diego, CA. DDW;2019



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Cáncer de páncreas: actualidades

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

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Con 8%, el adenocarcinoma de páncreas (AP) tiene la peor sobrevida a cinco años. Aunque el AP no figura dentro de las 10 neoplasias malignas más frecuentes, representa la tercera más letal. La incidencia del AP ha aumentado del año 2000 al 2015, tanto en hombre como en mujeres, así como en pacientes menores y mayores de 50 años.¹ De forma concomitante, se ha observado un aumento de la prevalencia de factores de riesgo reconocidos como el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus.

Lograr la distinción entre neoplasias mucinosas papilares intraductales de alto o bajo riesgo es algo de suma importancia, pero al mismo tiempo es todavía complicado. Se logró aumentar la especificidad y valor predictivo positivo para detectar displasia de alto grado y NMPI invasivos como el uso de dos marcadores inflamatorios en el líquido quístico de las lesiones, interleucina 1B y prostaglandina E2, junto con CA 19-9 sérico.²

Los avances alcanzados, y en los que se ha obtenido más evidencia, es el tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma limítrofe o localmente avanzado. Incluso los pacientes que al momento del diagnóstico se clasifican como localmente avanzados e irresecables, son elegibles para recibir tratamiento neoadyuvante y con posterioridad una resección R0. De aquí deriva la importancia de un enfoque multidisciplinario, desde el momento del diagnóstico.³ Cada

día se consigue más evidencia del beneficio, no sólo para pacientes con enfermedad localmente avanzada, sino también para individuos con enfermedad local y resecable; además, se ha reconocido un aumento de la sobrevida en pacientes que reciben quimiorradioterapia neoadyuvante respecto de los pacientes que sólo reciben adyuvancia.⁴

En la actualidad, en muchos centros se consideran irresecables los tumores que al momento del diagnóstico presentan lesiones metástasis sincrónicas en hígado. El paciente puede o no recibir tratamiento neoadyuvante a base de folfirinox, y a continuación puede someterse a procedimiento de Whipple con resección de lesiones hepáticas sincrónicas. Esto se puede lograr sin neoadyuvancia, pero se ha demostrado una diferencia muy clara en la sobrevida en los pacientes que reciben neoadyuvancia. Se ha registrado una media en la sobrevida de 7.6 a 14.5 meses contra 39 a 56 meses sin y con neoadyuvancia, respectivamente. Este tipo de abordajes deben ofrecerse a personas con una adecuada respuesta al tratamiento por imagen y por marcadores tumorales.⁵

Uno de los avances más promisorios en pacientes con tumores localmente avanzados es la administración de quimioterapia de forma intraarterial a través de cateterismo del tronco celiaco mediante la administración de gemcitabina de forma intraarterial en pacientes que ya recibieron algún tipo de tratamiento neoadyuvante o de inducción. De

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Secc. 16, C.P. 14080, Ciudad de México. Tel. 55 55739321. *Correo electrónico:* chancarlos@me.com (C. Chan)

esta forma han aumentado las probabilidades de una resección R0.⁶

El AP tiene una expresión extensa del factor de crecimiento de tejido conectivo del adenocarcinoma de páncreas, la reacción desmoplásica y la producción de matriz extracelular. Secundario a esto se han desarrollado estudios, primero en ratones y ahora en seres humanos, que utilizan anticuerpos monoclonales (pamrevlumab) junto con gemcitabina/nab-paclitaxel para pacientes con enfermedad localmente avanzada, sin necesidad de radioterapia preoperatoria, y de esta forma se ha reducido su toxicidad.⁷

La cifra de bilirrubina total en los pacientes programados para pancreatoduodenectomía es predictor de morbimortalidad. Por encima de 13 mg/dl, la mortalidad decreció de 15.9% a 1.7% por debajo de dicho límite, razón por la cual se recomienda disminuir estos valores con algún procedimiento intervencionista antes de la operación. Estos nuevos datos ayudan a medir el riesgo-beneficio por el riesgo de complicaciones infecciosas posteriores a la manipulación de la vía biliar.⁸

Algo que no ha variado casi nada en los últimos años ha sido la consistencia en el mal pronóstico de los pacientes. Se han desarrollado muchas estrategias con el fin de aumentar la sobrevida.

Un ejemplo es el avance conseguido en el campo de las células tumorales circulantes, así como los subtipos y su significado clínico como biomarcadores para predecir la recurrencia posterior a la resección del tumor. Se ha observado una notoria relación de la supervivencia libre de enfermedad con la presencia de células tumorales circulantes del subtipo mesenquimal, así como la disminución de éstas por la administración de tratamiento sistémico neoadyuvante.⁹

Un subtipo de células tumorales circulantes también estudiado es el subtipo de células madre, las cuales se han vinculado con un comportamiento tumoral más agresivo y una menor sobrevida. Por ejemplo, la sobrevida a los dos años de pacientes sin células tumorales circulantes fue de 62% contra 9% en pacientes con células madre tumorales circulantes.¹⁰ Un comportamiento similar se observó en pacientes en los que se detectó DNA tumoral circulante posterior a la resección.¹¹

Las complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a pancreatoduodenectomía son complicaciones potencialmente letales. Se han logrado avances en la identificación de los pacientes en riesgo de dichas complicaciones. Se han propuesto estudios preoperatorios para la identificación de factores de riesgo, de forma específica la identificación de candidiasis gástrica y colonización de bacterias MDR en recto. Ambos se han relacionado de forma notable con infecciones posoperatorias del sitio quirúrgico, lo que ha dado pauta a la administración de antibióticos de amplio espectro y antifúngicos de forma profiláctica.^{12,13}

¿Qué puede cambiarse para darle mayor sobrevida a los pacientes y cómo mejorar la manera de estadificarlos de forma preoperatoria y posoperatoria, con el fin de dirigir tratamientos sistémicos, además de predecir de mejor manera el riesgo individual de recurrencia?

Uno de estos avances se ha observado en las nuevas tecnologías aplicadas durante la operación. Con el uso de *Da Vinci Firefly (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA)*, se puede delimitar el tumor mediante fluorescencia en tiempo real.

De esta forma el cirujano puede ayudarse a lograr márgenes negativos de una forma más segura.¹⁴

Existe hoy en día un consenso general según el cual el número de ganglios resecados al momento de una pancreatoduodenectomía es de 12 a 15 para poder lograr una estadificación adecuada de estos pacientes. De acuerdo con la octava edición del manual de estadificación de la AJCC, los pacientes con ganglios positivos se clasifican en N1 o N2. Se ha demostrado que el número adecuado de ganglios resecados debe de ser de 25, ya que se ha observado un claro aumento de pacientes N2 al resecar más ganglios y de la misma forma menor número de los pacientes N1.^{15,16}

Las fístulas pancreáticas posoperatorias son todavía el talón de Aquiles de la cirugía de páncreas. Uno de los predictores más sólidos demostrados en varios estudios ha sido la consistencia del páncreas, valorada por el cirujano de forma transoperatoria. Existe nueva evidencia que demuestra que un mejor predictor para la fístula pancreática PO es el nivel de fibrosis observado con tinción H&E.¹⁵

La calidad de vida de los pacientes posoperados de pancreatoduodenectomía se ve afectada de forma directa luego del procedimiento. Los problemas varían desde síntomas gastrointestinales hasta desnutrición; los síntomas más referidos son esteatorrea, cambios en el hábito intestinal y flatulencias. Los pacientes PO sin tratamiento complementario a base de pancreatina tienden a la pérdida de peso. Hay evidencia que apoya el uso de la pancreatina de forma sistematizada a todos los pacientes PO, con aumento de peso y no pérdida.¹⁷

Financiamiento

No se recibió financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de interés relacionado con este trabajo.

Referencias

1. Anas R, Jigar B, Muhammed S. Rising incidence of pancreatic cancer in the us: lessons from de NPCR & SEER. Sesión de cartel presentada en: DDW; 2009 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1352.
2. Simpson RE, Yip-Schneider MT, Flick KF. Pancreatic fluid interleukin-1b complements prostaglandin E2 and serum Ca19-9 in prediction of intraductal papillary mucinous neoplasm dysplasia. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 38.
3. Reames BN, Blair AB, Krell RW. Variation in the surgical management of locally advanced pancreatic cancer. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 21.
4. Trinh K, Fischer D, Gardner T. Outcomes of neoadjuvant chemoradiation with and without systemic chemotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. Sesión de cartel presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Sa1355.
5. Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ. Systematic review of surgical resection of pancreatic cancer with synchronous liver metastases in the era of multiagent chemotherapy. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 26.
6. Malek R, Muscarella P, Zervos EE, Rosemurgy AS, Li HC, Agah R. Localized intra-arterial gemcitabine: impact on survival in pa-

- tients with LAPC—a new treatment paradigm. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 60.
7. Picozzi V, Rocha FG, Pishvaian MJ. Anti-CTGF human recombinant monoclonal antibody pamrevlumab (Fg-3019) increased resectability and resection rates when combined with gemcitabine/ Nab- paclitaxel in phase 1/2 clinical study for the treatment of locally advanced pancreatic cancer patients. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 9.
 8. Chen B, Trudeau MT, Maggino L. Defining the safety profile for performing pancreatoduodenectomy in the setting of hyperbilirubinemia. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 30.
 9. Hasanain A, Javed AA, Groot VP. Circulating tumor cell dynamics are associated with outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma: updates on the prospective cluster trial. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 34.
 10. van Oosten AF, Javed AA, Hasanain A. The presence of stem cell phenotype circulating tumor cells in pancreatic cancer is associated with aggressive tumor biology. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 35.
 11. Javed AA, Groot VP, Gemenetzi G. A blood-test to measure outcome and response to therapy: developing the necessary tools for precision treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 5.
 12. Gyoten K, Kato H, Noguchi D. Gastric candidiasis preoperatively examined is a crucial predictor of postoperative infection-related complications after pancreaticoduodenectomy: the results of prospective study. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 17.
 13. Paiella S, De Pastena M, Azzini AM. Risk factors for multi-drug resistant bacteria infection among rectal carriers submitted to pancreaticoduodenectomy: a prospective observational study. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 20.
 14. Lwin TM, Hollandsworth H, Amirfakhri S. Platforms for delivery of tumor-specific fluorescence imaging of human pancreatic cancer. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. CA. 6.
 15. Petrova E, Timme S, Bolm L. Pathology has the last word - pancreatic fibrosis is a better parameter for prediction of pancreatic fistula than texture - a retrospective analysis from the RE-COPANC trial. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 44.
 16. Malleo G, Maggino L, Ferrone CR. Number of harvested lymph nodes and stage migration effect in pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: Reappraising The Standards Based On The Eighth Edition Of The American Joint Committee On Cancer (AJCC) Staging System. In: Conferencia: Pancreas Club; 2019 mayo 17-18; San Diego, CA. 57.
 17. Kim H, Yoon YS, Han Y. The effects of high dose pancreatic enzyme replacement therapy on body weight, nutritional assessment and quality of life after pancreatoduodenectomy. In: Conferencia: Pancreas Club; San Diego, CA 22. 2019.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES

Litiasis biliar, lesiones de la vía biliar y cáncer de la vía biliar

M. A. Mercado,^{a*} N. A. Macías-Huerta,^a J. D. Aguilar-Castillo,^a L. P. Hernández-Mata^a

^aDirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México

Recibido el 22 de mayo de 2019; aceptado el 7 de junio de 2019

El colangiocarcinoma es todavía una afección difícil de diagnosticar y tratar, en la cual la quimioterapia no ha sido la mejor herramienta. Pese a existir diferentes tratamientos moleculares, no se han obtenido los resultados esperados. Se ha estudiado la proteína nuclear de transporte XPO7, dada su expresión en exosomas de células de colangiocarcinoma. Los valores de XPO7 encontrados son menores que los de mRNA, por lo que los cambios postraduccionales podrían ser los causantes de esta expresión; por el contrario, la pérdida de miR-181^a (micro-RNA supresor de tumores) podría ser la causa de las altas cifras de XPO7. El bloqueo de XPO7 anula el desarrollo de un fenotipo maligno *in vivo*, lo cual podría ser resultado de la inhibición de la cinasa Ste20-like. Estudios posteriores se enfocarán en la señalización de XPO7 como blanco terapéutico.¹

El colangiocarcinoma intrahepático se diagnostica en la mayor parte de las veces en su presentación con metástasis (no se ha evaluado hasta la fecha el posible beneficio de reseca r nódulos regionales multifocales cuando no hay metástasis). Se valoró a pacientes con diagnóstico histológico de colangiocarcinoma intrahepático y evidencia clínica de compromiso de N1. Se excluyó a los pacientes con metástasis. Se identificó a 1,292 pacientes, 226 (17.5%) sometidos a resección. Se resecaron cuatro nódulos en promedio y la media de nódulos con positividad era de dos. La sobrevida promedio

fue de tres meses en los pacientes que no recibieron tratamiento, 11.6 meses con quimioterapia, 16.7 meses con ganglios resecados con márgenes mayores de 0.4 y 22.2 meses con márgenes menores de 0.4.²

Las operaciones hepatopancreatobiliares se consideran de gran complejidad en su enseñanza y exigen constante entrenamiento para adquirir las habilidades necesarias en los residentes de cirugía general. Se analizaron las cirugías realizadas por residentes de cirugía general del Consejo de Acreditación de 1996 a 2016 y se identificó un total de 388 502 cirugías practicadas por 19,031 residentes; un residente promedio realizó 7.4 intervenciones de hígado (lobectomías y segmentectomías), 6.3 operaciones de páncreas (pancreatoduodenectomía, pancreatomía distal) y 4.5 de vía biliar (exploración de la vía biliar común, anastomosis coledocoentérica). Se observó un aumento del tiempo de las operaciones de hígado y páncreas de los residentes, no así de vías biliares. La mayoría de los residentes aún efectúa menos de 20 intervenciones de este tipo durante su entrenamiento y algunos no alcanzan las 10 operaciones, lo que demuestra que el entrenamiento no es suficiente durante su formación.³

Las alteraciones de la vía biliar son una gran causa de morbilidad en pacientes trasplantados de hígado. El tratamiento común con hepatoyeyunostomía de Roux en Y ha

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14080. Ciudad de México. Tel: 5487 0900, ext. 7452 y 7453. Correo electrónico: mercadiazma@yahoo.com (M. A. Mercado)

mostrado buenos resultados, pero el manejo endoscópico en alteraciones tempranas y tardías demuestra que técnicas como la esfinterotomía, dilatación con balón y colocación de endoprótesis por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) podrían tener mejor resultados al ser las primeras opciones terapéuticas en las transgresiones biliares. De 40 pacientes tratados con dilatación con balón en su primera CPRE, sólo tres requirieron una segunda intervención endoscópica.⁴

En un estudio de cohorte, realizado en Shanghai, se enlistó a 18,244 hombres, de 45 a 64 años de edad, en el periodo de 1986 a 1989, se obtuvieron muestras de sangre de los participantes y se cuantificaron las concentraciones de aductos de aflatoxina B1-lisina. Después se identificó a pacientes que desarrollaron cáncer de vesícula entre el periodo de la toma de muestras y el año 2017. Se encontró que la exposición a aflatoxina B1-lisina eleva dos veces el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula. Sin embargo, se sugiere que para que exista la aparición de carcinogénesis es necesaria una exposición alta a este agente.⁵

Se estudió a 117,248 pacientes sometidos a una colecistectomía laparoscópica y se observó una readmisión hospitalaria no programada (en los 30 días del posoperatorio) en el 2.8% de los pacientes; de éstos, 17.3% se sometió a una reoperación, la mayoría con una estancia hospitalaria de un día. La causa más común de readmisión fue la presencia de síntomas inespecíficos y las complicaciones infecciosas fueron la causa reconocible más encontrada. De los factores de riesgo identificados, la dependencia completa o parcial antes de la operación fue el factor predictor más importante, seguido por la pérdida de peso preoperatoria.⁶

En un estudio realizado en EUA se comparó la supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula, entre los centros oncológicos académicos y los centros oncológicos comunitarios. Se estudió a un total de 7,967 pacientes, y se encontró que los centros oncológicos académicos, y de éstos los de mayor volumen de pacientes, muestran una mayor supervivencia, con respecto a los centros oncológicos comunitarios.⁷

Pickens y colaboradores realizaron una comparación de colecistectomías radicales asistidas por robot y laparoscópicas en un centro de alto volumen, mediante la revisión retrospectiva de todos los casos de colecistectomía radical abierta (CRA), asistida por robot (CAR) y laparoscópica (CL) en su institución que comprende desde enero de 2006 hasta agosto de 2018, y compararon los detalles operativos, afectación tumoral, resultados clínicos y oncológicos. Cincuenta pacientes se sometieron a colecistectomía radical por cáncer de vesícula biliar resecable (20 robóticos, siete laparoscópicos, 23 abiertos). La resección de mínima invasión (CAR o CL) en comparación con la CRA resultó en una pérdida de sangre más baja ($p = 0.002$) y una estadía posoperatoria ($p = 0.0001$). La resección R0 se logró en la CAR, CL y CRA en 83.3%, 66.7% y 86.9%, respectivamente. La cosecha mediana de ganglios linfáticos fue significativamente mayor entre la CAR y CL ($p = 0.043$). Los resultados posoperatorios para las complicaciones de Clavien 3+ a los 30 días y la mediana de las readmisiones de 30 días, así como la afectación final para la invasión local, la diseminación nodal y metastásica, fueron similares entre los grupos. Durante un seguimiento, la recurrencia se desarrolló en seis pacientes en la CAR (30%), dos en la CL (33,3%) y 10 en la CRA (36%). Se concluyó

con esto que, en un centro de mínima invasión de alto volumen, la colecistectomía radical robótica es segura con un beneficio oncológico comparable a las resecciones abiertas o laparoscópicas.⁸

Izquierdo y colegas presentaron la técnica de hepatoyeyunostomía robótica en Y de Roux para la reparación de la lesión del conducto biliar común en el contexto de una paciente sometida a colecistectomía laparoscópica por colecistitis aguda. La paciente inició con peritonitis biliar, la cual se trata mediante drenaje transhepático cutáneo, antibióticos y seis semanas después se aborda de forma laparoscópica para adherenciólisis múltiple y ubicación del segmento yeyunal apropiado y se adosa al estómago. Luego de la maniobra de Kocher, se ingresa a la cavidad del biloma y el colangiocatéter es visible con facilidad; después se realiza disección de las estructuras hepáticas y el conducto biliar común distal a la lesión, se retiran los broches quirúrgicos colocados y se lo secciona. A continuación se disecciona el conducto biliar común proximal y se expone tejido sano para la reconstrucción habitual.⁹

Chávez y colaboradores realizaron una comparación en la evolución y morbilidad entre pacientes que, tras un episodio biliar, se sometieron a una derivación biliodigestiva (DBD) debido a lesión de la vía biliar, respecto de una colecistectomía subtotal (CST). Se obtuvo un grupo total de 115 que se sometieron a CST y se compararon con 293 pacientes que se remitieron al centro de los autores con lesión del conducto biliar tipo E1-E3 y se programaron para una reparación quirúrgica de DBD por lesión de la vía biliar. Se observó que la presencia de inflamación grave y la incapacidad para completar la identificación anatómica fueron las razones más frecuentes para practicar la CST, con 21% de presentación de fuga biliar relacionada con ésta, y cuya indicación quirúrgica más común fue la colecistitis aguda (53%). En el grupo de DBD, la indicación más frecuente fue la colelitiasis sintomática (75%). La duración de la intervención, el sangrado y la estadía posoperatoria fueron significativamente mayores en el grupo de DBD. Se presentaron más complicaciones en el grupo de CST, pero más reoperaciones en el grupo de DBD; además, en el seguimiento a 3.8 años, el 2.4% de los pacientes tenía cirrosis biliar secundaria en el grupo de DBD y ninguno en el grupo de CST. Se concluyó que, a pesar de la morbilidad de CST atribuida a la fuga biliar, ésta es menor a la morbilidad clínicamente relevante vinculada con la DBD a corto y largo plazos, por lo que la CST es una alternativa segura a considerar ante una colecistectomía difícil que podría prevenir el DBD si se realiza de manera adecuada y oportuna.¹⁰

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento para la preparación de este documento.

Conflicto de intereses

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

Referencias

1. Ayabe RI, Sinha S, Ahn AH. Interrogation of XPO7 pathobiology in cholangiocarcinoma to elucidate therapeutic vulnerabilities. Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 4.
2. Sweigert PJ, Eguia E, Nelson MH. Does resection improve overall survival for intrahepatic cholangiocarcinoma with multiple nodal metastases? Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 6.
3. Díaz A, Dillhoff M, Jordan J.M. Complex hepato-pancreato-biliary (hpb) caseload during general surgery residency training: are we adequately training the next generation? Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 13.
4. Cortez AR, Morris MC, Lee TC. No need for surgery: endoscopic management of posttransplant biliary strictures in the modern era. Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 24.
5. Koshiol J, Hildesheim A, Zhu B. Longitudinal analysis of aflatoxin and gallbladder cancer. Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 28.
6. Moghadamyeghaneh Z, Masi A, Misawa R. Unplanned readmission after outpatient laparoscopic cholecystectomy. Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 43.
7. Liu C, Rein L, Clarke C. Comparison of overall survival in gallbladder carcinoma at academic versus community cancer centers: an analysis of the national cancer data base. Sesión oral presentada en AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 45.
8. Pickens RC, Isenberg EE, Sulzer JK. Robotic radical cholecystectomy for gallbladder cancer at a high-volume minimally invasive center. Sesión oral presentada en: AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 51.
9. Izquierdo FJ, Schuitevoerder D, Sherman S. Robotic repair of common bile duct injury with Roux en Y hepaticojejunostomy. Sesión de videos presentada en: AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 13.
10. Chávez M, Figueroa R, Mercado MA. Bile duct injury associated morbidity exceeds subtotal cholecystectomy morbidity. Sesión de mini orales presentada en: AHPBA; 2019 marzo 20-24; Miami, FL. 46.