



ENFERMEDADES DEL
PÁNCREAS
UNA VISIÓN
IBEROAMERICANA

Editores:
Dr. Zoltán Berger Fleiszig
Dra. Carla Mancilla Asencio

ENFERMEDADES DEL
PÁNCREAS
UNA VISIÓN
IBEROAMERICANA

Editores:

Dr. Zoltán Berger Fleiszig

Dra. Carla Mancilla Asencio

ENFERMEDADES DEL PÁNCREAS. UNA VISIÓN IBEROAMERICANA

ISBN: 978-956-7936-41-0

Producción:

EDITORIAL  iku
contacto@editorialiku.cl
222126384 - +569 92251534

Número de ejemplares: 300

IMPRESO EN CHILE/PRINTED EN CHILE

Septiembre, 2019

EDITORES**Zoltán Berger, MD, PhD**

Profesor Titular Universidad de Chile
Hospital Clínico, Departamento de Medicina,
Sección de Gastroenterología.
Santiago, Chile.
berger.zoltan@gmail.com

Carla Mancilla Asencio, MD

Profesor Asistente Universidad de Chile
Hospital Clínico, Departamento de Medicina,
Unidad de Pacientes Críticos
Gastroenteróloga Clínica Red Salud. Vitacura,
Santiago, Chile.
carlitamancilla@yahoo.com

AUTORES DE CAPÍTULOS**Karina Cárdenas Jaén, MD**

Residente de Gastroenterología
Hospital General Universitario de Alicante,
Servicio de Gastroenterología, Alicante, España.
kcjaen90@gmail.com

Laura Elisa Carreño Toro, MD

Profesor Asociado, Subdirector de Departamento
de Anatomía Patológica Universidad de Chile.
Hospital Clínico Universidad de Chile, Servicio
de Anatomía Patológica. Santiago, Chile.
lcarrenotoro@gmail.com

Germán David Carvajal Patiño, MD

Instructor de Gastroenterología
Clínica Reina Sofía,
Fundación Universitaria Sanitas.
Bogotá, Colombia.
gerenbogota@gmail.com

Dr. Javier Chapochnik Friedmann, MD

Jefe de Programa de Trasplante de Páncreas e
Hígado
Jefe de Equipo de Cirugía de Hígado,
Vías Biliares y Páncreas
Clínica Santa María. Santiago, Chile.
jchapochnik@clnicasantamaria.cl

Enrique de Madaria Pascual, MD, PhD

Servicio de Gastroenterología, Unidad de
Patología Pancreática Alicante, España.
Profesor Honorífico, Universidad Miguel
Hernández de Elche. Alicante, España.
madaria@hotmail.com

Daniel Rodolfo Erlij Opazo, MD

Profesor Asistente
Subdirector de Departamento de Medicina
Sede Oriente Universidad de Chile.
Hospital del Salvador, Sección de
Reumatología. Santiago, Chile.
danerlij@gmail.com

Alberto Espino Espino

Profesor Asistente
Jefe de Unidad de Endoscopia Digestiva
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
albertoespinomed@gmail.com

Alberto Fica Cubillos, MD

Profesor Asociado Medicina Universidad de
Chile
Hospital Base de Valdivia, Subdepartamento
de Medicina Región de Los Ríos, Chile.
albertoficacubillos@gmail.com

Andres Gelrud Goihman, MD, MMSc, FASGE

Profesor Asociado
Director, Pancreatic Disease Center
Miami Cancer Institute
Baptist Hospital & Gastro Health.
agelrud@gastrohealth.com

Mariano González-Haba Ruiz, MD

Profesor Adjunto
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda. Madrid, España.
marianoghr@gmail.com

Álvaro Huete Garín, MD

Profesor Asociado
Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Jefe de la Unidad de Imágenes
Tóraco-Abdominales.
iahuete@med.puc.cl

Juan Iovanna, MD

Directeur de Recherche de Classe
Exceptionnelle
Deputy Director
Director of the Department of Translational
Medicine, Head of the Cell Stress team,
Center of Research in Cancerology
of Marseille (CRCM), INSERM UMR1068,
CNRS UMR 7258, Aix-Marseille
University and Institut Paoli-Calmettes.
Marseille, Francia.
juan.iovanna@inserm.fr

Nicolás Patricio Jarufe Cassis, MD

Profesor Titular
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.
Jefe de Departamento de Cirugía Digestiva
PUC. Santiago, Chile.
njarufe@med.puc.cl

Andrea Jiménez Herlitz, MD

Residente de Gastroenterología
Hospital Clínico Universidad de Chile,
Departamento de Medicina, Sección de
Gastroenterología. Santiago, Chile.
ajimenezherlitz@gmail.com

José Lariño Noia, MD

Profesor Asistente
Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de
Santiago de Compostela. Galicia, España.
joselarnoi@outlook.es

Rodrigo Mansilla Vivar, MD

Profesor Asociado, Facultad de Medicina,
Universidad San Sebastián, Sede Patagonia.
Puerto Montt, Chile.
Hospital de Puerto Montt, Chile.
rmansillavivar@gmail.com

Alejandra Margarita Menéndez Álvarez, MD

Profesor Asistente Universidad Andrés Bello
(UNAB)
Hospital del Salvador, Servicio de
Gastroenterología. Santiago, Chile.
Unidad de Gastroenterología y
Unidad de Paciente Crítico, Clínica Indisa.
Santiago, Chile.
amenendeza@gmail.com

Claudia Moya Ochoa, MD

Radióloga Intervencional
Departamento de Imagenología
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santiago, Chile.
claudiamoyaochoa@gmail.com

Pablo Andrés Muñoz Dimitrov, MD

Profesor Asistente
Hospital Clínico Universidad de Chile,
Departamento de Medicina,
Sección Gastroenterología.
Santiago, Chile.
Clínica Las Condes.
Santiago, Chile.
pablomd@gmail.com

Sergio Muñoz Martínez, MD

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.
México.
sergio_sg@hotmail.com

Sergio Esteban Pacheco Santibáñez, MD

Residente de Cirugía Digestiva
Departamento de Cirugía Digestiva,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
sepachecos@uc.cl

Patricio Palavecino Rubilar, MD

Profesor Titular
Jefe de Departamento de Imagenología
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santiago, Chile.
ppalavru@yahoo.com

Karin Papapietro Vallejo, MD

Profesor Titular Universidad de Chile
Departamento de Nutrición Hospital Clínico
Universidad de Chile. Santiago, Chile.
kpapapie@hcuch.cl

Mario Peláez Luna, MD

Profesor de Gastroenterología
Universidad Nacional Autónoma de México
Clínica de Páncreas.
Departamento de Gastroenterología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán, México.
mariopl@prodigy.net.mx

Álvaro Hernán Piazze Pagés, MD

Jefe del Servicio de Endoscopia Digestiva,
Hospital Pasteur, ASSE, MSP
Coordinador Técnico del Centro de Cirugía
Endoscópica Interdisciplinaria,
Departamento de Cirugía,
Hospital Policial, Ministerio del Interior
Jefe del Servicio de Endoscopia
del Círculo Católico de Obreros
del Uruguay.
Montevideo, Uruguay.
piazze.pages@gmail.com

**Luis Carlos Sabbagh Sanvicente, MD,
FASGE**

Profesor Asociado
Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.
Jefe de Departamento de Gastroenterología y
Endoscopia Digestiva.
lsabbagh@colsanitas.com

Mario Santamarina Rovello, MD

Jefe de Unidad Diagnóstico por Imágenes
Hospital Naval Almirante Nef.
Viña del Mar, Chile.
Intercosultor Hospital Dr. Eduardo Pereira.
Valparaíso, Chile.
Medico Staff de Unidad de Diagnóstico
por Imágenes Clínica Valparaíso.
Valparaíso, Chile.
mgsantama@yahoo.com

Rocío Sedano Muñoz, MD

Gastroenteróloga
Hospital Clínico Universidad de Chile,
Departamento Medicina, Sección
Gastroenterología.
Santiago, Chile.
rsedanom@gmail.com

Néstor Felipe Soto Isla, MD

Profesor Agregado
Facultad de Medicina Universidad de Chile,
Campus Centro.
Hospital San Borja Arriarán
Jefe de Endocrinología y Diabetes
nsotoisla@gmail.com

Luis Federico Uscanga Domínguez, MD

Jefe de Departamento
Clínica de Páncreas. Departamento de
Gastroenterología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán, México.
luis.uscangad@gmail.com

Prefacio.

<i>Zoltán Berger Fleiszig y Carla Mancilla Asencio</i>	11
--	----

Sección 1: BASES – MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN
Capítulo 1: Anatomía y embriología del páncreas.

<i>Laura Carreño Toro</i>	14
---------------------------------	----

Capítulo 2: Fisiología del páncreas exocrino y estudio funcional.

<i>Zoltán Berger Fleiszig</i>	24
-------------------------------------	----

Capítulo 3: Anatomía radiológica normal y patológica del páncreas.

<i>Álvaro Huete Garín</i>	31
---------------------------------	----

Capítulo 4: Endosonografía del páncreas: rol diagnóstico y terapéutico.

<i>Luis Carlos Sabbagh Sanvicente y Germán Carvajal Patiño</i>	41
--	----

Sección 2: PANCREATITIS AGUDA
Capítulo 5: Fisiopatología, etiología, evaluación de gravedad.

<i>Carla Mancilla Asencio</i>	50
-------------------------------------	----

Capítulo 6: Uso de fluidos endovenosos. Reanimación inicial.

<i>Enrique de Madaria Pascual y Karina Cárdenas-Jaén</i>	56
--	----

Capítulo 7: Nutrición en pancreatitis aguda: vías y composición.

<i>Karin Papapietro Vallejo</i>	61
---------------------------------------	----

Capítulo 8: Uso de antimicrobianos en pancreatitis aguda.

<i>Alberto Fica Cubillos</i>	65
------------------------------------	----

Capítulo 9: ERCP y colecistectomía en pancreatitis biliar.

<i>Álvaro Piazze Pagés</i>	72
----------------------------------	----

Capítulo 10: Alteraciones locales en pancreatitis aguda: manejo radiológico percutáneo.

<i>Patricio Palavecino Rubilar y Claudia Moya Ochoa</i>	78
---	----

Capítulo 11: Alteraciones locales en pancreatitis aguda: manejo endoscópico.

<i>Pablo Muñoz Dimitrov</i>	86
-----------------------------------	----

Sección 3: ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS DEL PÁNCREAS
Capítulo 12: Enfermedad por IgG4.

<i>Daniel Erlij Opazo</i>	92
---------------------------------	----

Capítulo 13: Pancreatitis autoinmune.

<i>Zoltán Berger Fleiszig y Andrea Jiménez Herlitz</i>	98
--	----

Sección 4: PANCREATITIS CRÓNICA

Capítulo 14: Definición, clasificación y fisiopatología.

Sergio Muñoz Martínez, Mario Peláez Luna y Luis Uscanga Domínguez 106

Capítulo 15: Epidemiología en América Latina.

Rodrigo Mansilla Vívar 111

Capítulo 16: Diagnóstico y manejo de la insuficiencia exocrina.

Alejandra Menéndez Álvarez 117

Capítulo 17: Tratamiento del dolor.

Mariano González-Haba Ruiz y Andrés Gelrud 124

Sección 5: DIABETES Y PÁNCREAS

Capítulo 18: Páncreas en diabéticos y diabetes pancreática.

Néstor Soto Isla 134

Capítulo 19: Trasplante de páncreas.

Javier Chapochnick 141

Sección 6: LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

Capítulo 20: Aproximación clínico radiológica.

Mario Santamarina Rovello 148

Capítulo 21: Rendimiento de la endosonografía.

José Lariño Noia 166

Sección 7: CÁNCER DE PÁNCREAS

Capítulo 22: Inflamación y cáncer: sensibilidad a quimioterapia.

Juan Iovanna 176

Capítulo 23: Diagnóstico precoz: población de riesgo, EUS y biopsia.

Alberto Espino Espino 184

Capítulo 24: Criterios de operabilidad: Cirugía paliativa o curativa.

Sergio Pacheco Santibáñez y Nicolás Jarufe Cassís 193

Sección 8: CLASIFICACIONES-ALGORITMOS

Capítulo 25: Clasificaciones-puntajes y algoritmos en la práctica clínica.

Rocío Sedano Muñoz 200

Estimado Lector:

La visión que se tiene del páncreas y sus patologías ha experimentado un vuelco notable en los últimos años.

El páncreas es un órgano escondido, con una fisiología y fisiopatología complejas cuya enseñanza es siempre el último capítulo de la gastroenterología, desde el pregrado al posgrado. Así mismo, el desarrollo de la pancreatología clínica no ha logrado los alcances de las otras ramas de la especialidad. El menor conocimiento e interés, sumado a la baja prevalencia real o subdiagnosticada de enfermedades como la pancreatitis crónica o de mal pronóstico como el cáncer de páncreas, han contribuido a otorgar a la pancreatología un sitio menos relevante.

Sin embargo, esta realidad ha experimentado un progresivo y persistente cambio.

El acceso masivo a los métodos de imágenes y el perfeccionamiento de estas técnicas nos ha enfrentado a una verdadera explosión epidemiológica respecto de los incidentalomas de páncreas. En efecto, el hallazgo de lesiones quísticas de páncreas en pacientes asintomáticos es un desafío creciente. Su real importancia, riesgo de malignización, necesidad y regularidad de seguimiento son temas tan controversiales que han sido sujeto de varios consensos en el intento de apoyar la actividad clínica rutinaria. De particular importancia ha sido en este escenario la contribución del ultrasonido endoscópico y su espectacular desarrollo.

Por otra parte, hemos asistido a una sostenida mejoría en el pronóstico de una patología tan frecuente como la pancreatitis aguda. Pese a no haberse desarrollado ninguna herramienta terapéutica específica, la aplicación de protocolos de manejo, la racionalización de la indicación quirúrgica y el avance en cuidados intensivos, sumado a la participación de equipos multidisciplinarios, dan cuenta de este fenómeno.

La pancreatitis crónica impresiona menos frecuente en la mayoría de los países de América Latina a excepción de Brasil y México. En el resto, la convicción generalizada entre los gastroenterólogos es que la pancreatitis crónica es realmente una enfermedad rara en este hemisferio. Sin embargo, la predominancia inhabitual de formas oligo o asintomáticas, puede explicar por qué los pacientes no consultan o consultan tardíamente, con enfermedad ya avanzada.

Un particular interés ha significado el reconocimiento de un número cada vez mayor de casos de pancreatitis autoinmune, prácticamente la única enfermedad del páncreas curable en un gran porcentaje con tratamiento médico, sin intervenciones invasivas y con buen pronóstico.

Desgraciadamente, el cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tumores malignos de peor pronóstico. Sin embargo, las técnicas quirúrgicas han mejorado y la morbilidad de la cirugía ha disminuido. Se comprende mejor la carcinogénesis, se reconocen más las lesiones premalignas y los nuevos métodos de biología molecular dan esperanza de caracterizar mejor los tumores e individualizar el tratamiento oncológico según su resistencia estudiada *in vitro*.

¡Consideramos que la pancreatología enfrenta una nueva era!

El acceso a imágenes detalladas y la posibilidad de obtener citología o histología del páncreas han cambiado el rumbo del enfrentamiento que hacemos de su patología. Son cada vez más los centros en que se reúnen diversos especialistas interesados en las enfermedades pancreáticas con el objetivo

de potenciar el trabajo clínico y de investigar y promover el conocimiento. El mundo Iberoamericano no es ajeno a esta realidad y por ello estamos convencidos del aporte que significa la participación de los autores de diferentes países que integran este proyecto. Estamos conscientes de la existencia de excelentes libros de pancreatología en inglés y también en español. Nuestro objetivo no es abarcar el espectro completo de la pancreatología, sino entregar al lector los temas más relevantes de interés básico-clínico, con algunos aspectos específicos locales en nuestro hemisferio.

Nuestro más sincero agradecimiento a los autores de los distintos capítulos, todos ellos reconocidos especialistas en los temas asignados, sin cuyo esfuerzo este libro no hubiera sido posible y a Editorial IKU por su valiosísima ayuda y dedicación.

Zoltán Berger Fleiszig y Carla Mancilla Asencio

Editores

Sección 1

MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN

Anatomía y embriología del páncreas

Laura Carreño Toro

En este capítulo revisaremos el desarrollo embriológico del páncreas, aspectos de la anatomía normal y las anomalías congénitas más frecuentes. Así mismo, conoceremos las líneas celulares que coexisten en el parénquima pancreático (histología normal).

Desarrollo embriológico del páncreas

A contar de la cuarta semana de gestación, el intestino primitivo se encuentra cerrado. A partir de esta estructura se originarán los órganos y tejidos del aparato digestivo, entre ellos el páncreas. El intestino primitivo se divide con fines anatómicos y embriológicos, en tres segmentos: anterior, medio y posterior. El páncreas se origina de la porción más caudal del intestino anterior, donde células endodérmicas proliferan, formándose dos primordios o yemas: ventral y dorsal. Entre la semana 5 a 8 se produce la embriogénesis del páncreas de la siguiente manera: aparece en primer lugar una yema pancreática dorsal, ubicada en la cara posterior del duodeno que es de mayor tamaño. La yema pancreática ventral aparece después, es más pequeña y está ubicada cercana a la inserción del conducto biliar común en el duodeno, en algunos casos puede ser bilobulada (Figura 1). Posteriormente, se produce una rotación del duodeno hacia la derecha, arrastrando con él a la yema pancreática ventral, vesícula biliar y conducto biliar hacia una posición posterior con respecto al duodeno, ubicándose la yema ventral en una posición inferior y levemente posterior a la yema dorsal (Figura 2).

Estos dos primordios finalmente se fusionan, tanto sus componentes parenquimatosos como sus sistemas de ductos intrapancreáticos y con el conducto biliar común (Figura 3). Los conductos pancreáticos principales de ambos primordios pancreáticos se fusionan de la siguiente manera: el conducto pancreático principal, de un páncreas plenamente desarrollado, está formado por el conducto de la yema pancreática ventral y la porción posterior del conducto de la yema pancreática dorsal. La porción anterior del conducto de la yema pancreática dorsal en algunos individuos se oblitera y en otros permanece abierto como conducto pancreático accesorio o de Santorini, que se abre al duodeno

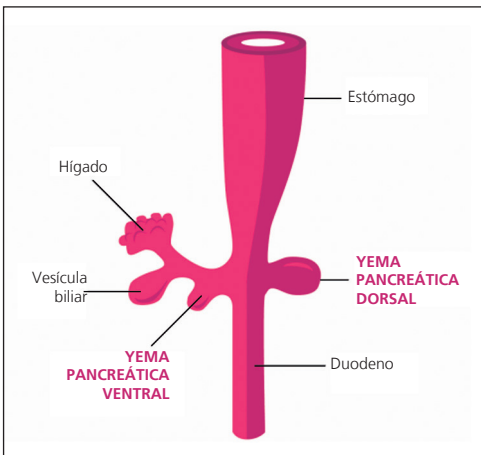


Figura 1. Yemas pancreáticas originales.

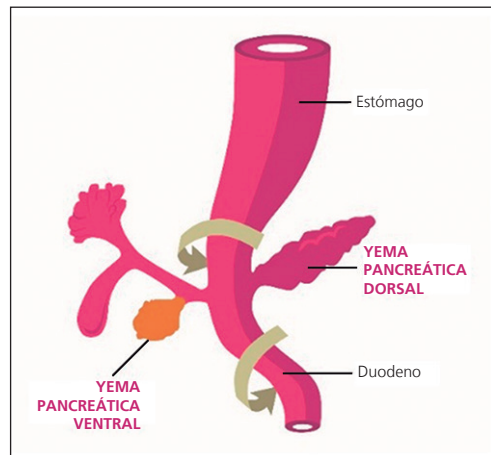


Figura 2. Rotación del duodeno.

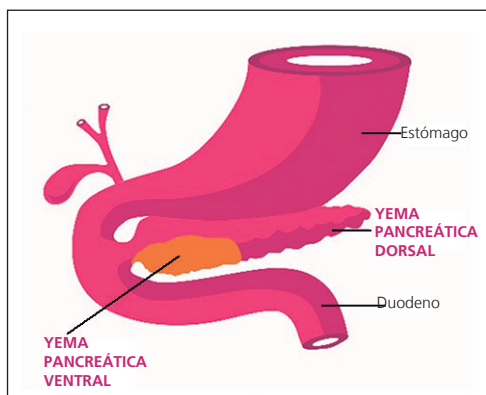


Figura 3. Fusión de las yemas pancreáticas.

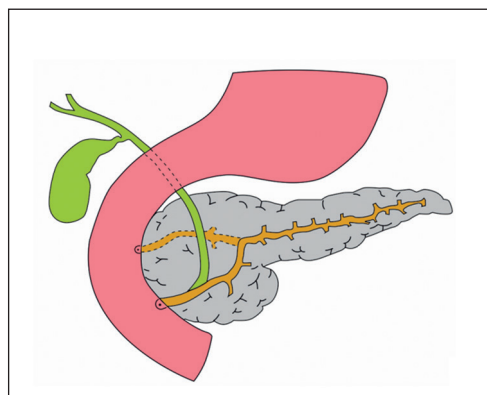


Figura 4. Configuración final del páncreas y sistema ductal.

en la papila duodenal menor. Por su parte, el conducto pancreático principal también se fusiona con el conducto biliar común proveniente del hígado y vesícula biliar. Esta fusión se produce a nivel de la ampolla de Vater, muy próximo a la papila duodenal mayor.

En resumen, de la yema pancreática ventral se origina la parte inferior de la cabeza del páncreas, el proceso uncinado y la parte anterior del conducto pancreático principal. De la yema dorsal se origina la parte superior de la cabeza, el cuerpo y la cola, además, la parte posterior del conducto pancreático principal (Figura 4).

Anomalías congénitas del desarrollo pancreático

Agenesia parcial o completa

Es muy poco frecuente. Al parecer se encuentra asociado a anomalías en el gen PDX1 que juega un rol en el desarrollo pancreático. Se asocia a otras anomalías como agenesia de vesícula biliar, retardo del crecimiento, hernia diafragmática.

Hipoplasia pancreática o páncreas corto congénito

Puede ser una anomalía aislada o presentarse como parte de un síndrome. No está asociada a hipofunción. El órgano se observa corto y aumentado de diámetro.

Páncreas anular

Se produce con una frecuencia aproximada del 0,015% de la población. En esta anomalía se observa al duodeno, en su segunda porción, envuelto por tejido pancreático, debido a que la yema pancreática ventral estuvo constituida por dos lóbulos y solo uno de ellos giró a la derecha alcanzando su posición posterior e inferior con respecto a la yema dorsal. Esta anomalía, generalmente, causa síntomas y signos de obstrucción duodenal principalmente en niños, y en adultos síntomas abdominales vagos, úlcera péptica o pancreatitis, dependiendo de la severidad y extensión de la constricción duodenal. En ocasiones, el tejido pancreático se puede identificar en el espesor de la túnica muscular propia del duodeno (Figura 5).

Páncreas divisum

Se produce con una frecuencia aproximada del 5 a 10% de la población, con frecuencia acompañada al páncreas anular. En este caso, los sistemas ductales ventral y dorsal no se fusionan, resultando en dos sistemas separados, sin embargo, el parénquima proveniente de los dos primordios sí lo hacen.

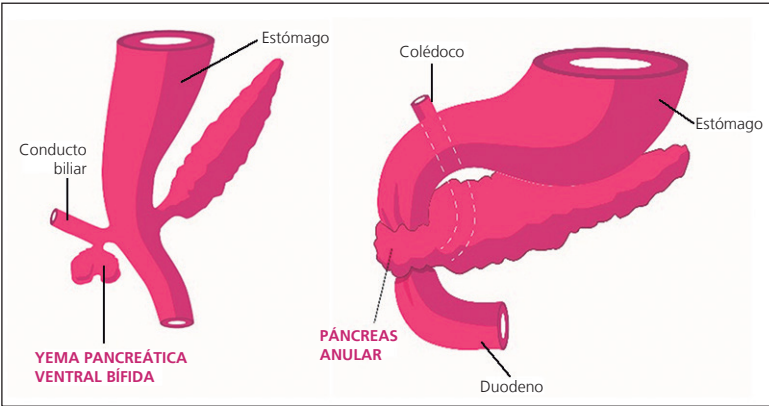


Figura 5. Morfogénesis del páncreas anular.

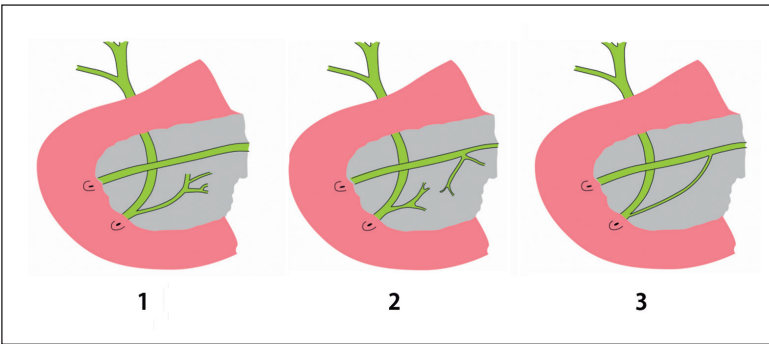


Figura 6. Variantes páncreas divisum.

Se reconocen tres tipos:

- 1) Falla total de fusión: En este caso la mayor parte del páncreas drena a través del conducto accesorio o de Santorini, a través de la papila duodenal menor, y el conducto principal drena la parte inferior de la cabeza a través de papila mayor o de Vater.
- 2) La porción ventral del conducto regresa completamente, dejando el conducto dorsal como la única vía de drenaje pancreático, a través del ducto accesorio en la papila duodenal menor.
- 3) Permanece una rama ventral pequeña, comunicante con el conducto dorsal, también llamado páncreas divisum incompleto (Figura 6).

Las consecuencias clínicas de esta anomalía son controversiales, algunas series de casos indican que sería responsable del 12 al 26% de pancreatitis sin causa médica conocida, otras indican que, debido al factor de relativa obstrucción ocasionada por el alto flujo de secreciones pancreáticas a través de un orificio relativamente estrecho (papila menor), estos pacientes tendrían una incidencia ligeramente mayor de pancreatitis.

Variantes anatómicas de unión entre conducto pancreático principal y colédoco distal intrapancreático

- A) Canal común largo (ampolla de Vater prototípica): la fusión se produce a 5 o 6 mm proximal a la papila duodenal mayor. En ocasiones esta fusión se produce incluso antes (2 cm), en la cabeza del páncreas, asociándose a formación de quistes de colédoco, cáncer de vía biliar extrahepática y de vesícula biliar. Según algunas teorías, esto se vería favorecido por el flujo retrógrado de secreciones pancreáticas hacia el conducto biliar común.

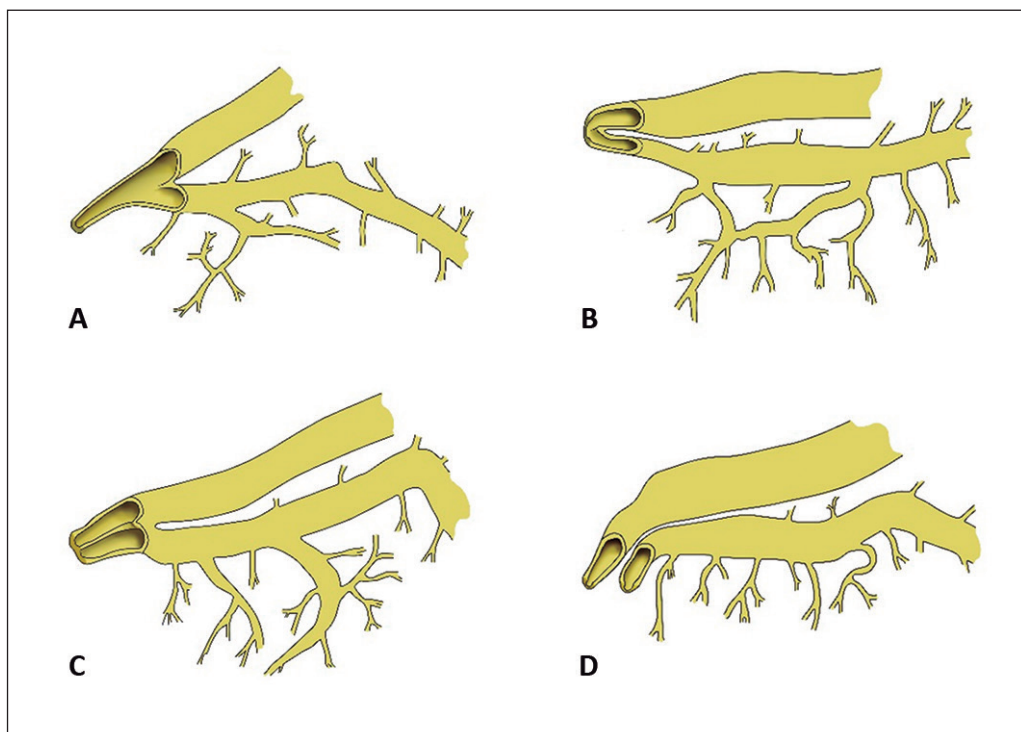


Figura 7. Anomalías de unión de conductos colédoco-pancreático principal.

- B) Canal común corto: la fusión de ambos conductos se produce a escasos milímetros del duodeno.
- C) Septum interpuesto: en este caso la fusión es incompleta, permaneciendo un septo de tamaño variable entre ambas estructuras.
- D) Conductos separados: no se produce fusión y ambas estructuras se abren por separado en la papila duodenal mayor (Figura 7).

Páncreas ectópico (heterotópico)

Se define como la presencia de tejido pancreático en cualquier lugar que no sea la posición original de la glándula. En estudios de autopsia se ha encontrado en un 15% de individuos en algún punto del aparato digestivo superior y anexos. Son anomalías congénitas, sin embargo, la mayoría son detectadas en adultos y hasta 50% de ellos son asintomáticos. Las localizaciones más comunes son en estómago y duodeno, con menor frecuencia en yeyuno, vesícula biliar, hígado, divertículo de Meckel. Generalmente, se ubican en la submucosa y están constituidos por todos o parte de los componentes histológicos de la glándula. En estos tejidos se pueden originar patologías propias del páncreas, tanto inflamatorias como tumorales.

Anatomía normal del páncreas

Generalidades

Ubicación

Es un órgano único, retroperitoneal, localizado principalmente en hemiabdomen izquierdo y superior, delante de primera y segunda vértebra lumbar, limitado a la izquierda por el bazo, a la derecha el asa duodenal que lo rodea (segunda y tercera porción).

Dirección

Horizontal en su porción derecha, extremo izquierdo oblicuo de dentro a afuera y de abajo hacia arriba, porción media ligeramente rechazada hacia anterior por la columna lumbar y grandes vasos que cruzan su cara posterior.

Tamaño

16 a 20 cm de diámetro horizontal. Altura de 4 a 5 cm, grosor de 2 a 3 cm.

Peso

85-120 gramos, ligeramente más grande en varones. A los 40 años alcanza su máximo tamaño, luego decrece con la edad, hasta un promedio de 70 g en la novena década.

División anatómica

- Cabeza: Corresponde al extremo derecho o vertical, ubicada a la derecha de la línea media, rodeada por la primera a tercera porciones del duodeno, en este segmento el páncreas se encorva de arriba abajo hacia la línea media, en el segmento conocido como “proceso uncinado”.
- Istmo o cuello: Este segmento une la cabeza con el cuerpo, es el sitio más estrecho, mide 2 cm de alto y 1 cm de espesor. Se encuentra el tronco celiaco por arriba y los vasos mesentéricos por atrás que emergen por su borde inferior.
- Cuerpo: Situado levemente más arriba que la cabeza, se continúa insensiblemente con la cola. Se extiende desde el cuello hasta el borde izquierdo de la aorta.
- Cola: Se relaciona con el bazo, ya sea unido a él o móvil en el epiplón pancreato-esplénico. Es la parte más móvil del páncreas.

Irrigación-Inervación

La cabeza y parte del cuerpo se irrigan a través de ramas interconectadas provenientes de la arteria mesentérica superior y del tronco celiaco, la arteria esplénica es responsable de la irrigación del resto del cuerpo y la cola. El drenaje venoso desemboca a la vena porta y esplénica. El drenaje linfático sigue el trayecto del sistema arterial y venoso, drenando la mayoría a linfonodos pancreato-esplénicos y luego a linfonodos celiacos, algunos a ganglios pancreato-duodenales y preaórticos. El sistema linfático pancreático interconecta extensamente con el de órganos cercanos y del retroperitoneo.

La inervación del páncreas es a través de los nervios esplénicos (sistema simpático) y del nervio vago (sistema parasimpático).

Relaciones vasculares y anatómicas

La cara posterior del páncreas es la que presenta las relaciones vasculares más importantes. La vena cava inferior se relaciona con la cara posterior de la cabeza, a la derecha de la columna vertebral y recibe a la vena renal izquierda que recorre largamente la cara posterior, en conjunto con la arteria renal que va sobre ella. Encima del istmo está el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior tiene un trayecto retropancreático de 3 a 5 cm y emerge a nivel del borde inferior del cuello, está a la izquierda de la vena mesentérica superior, esta última se ubica en una hendidura ubicada entre la cabeza y el cuello. El proceso uncinado tiende a rodear estos vasos mesentéricos, ubicándose por delante de la aorta. La aorta se relaciona con la cara posterior de la glándula que une el cuello con el cuerpo. La vena esplénica que recorre la parte posterior del cuerpo, pasa por delante de la aorta a nivel del istmo, por encima de la arteria mesentérica superior. Se une a la vena mesentérica superior, formando la vena porta, a la derecha de la arteria mesentérica y a la izquierda del colédoco. Las importantes relaciones vasculares de la cara posterior del páncreas nos explican que el abordaje quirúrgico más seguro sea a través de su cara anterior.

La cara anterior del cuerpo está en contacto con la cara posterior de estómago, entre ellos se

encuentra la trascavidad de los epiplones. Esto explica que cánceres y úlceras gástricas se extiendan al páncreas, así como los procesos pancreáticos (hemorragia-inflamación) produzcan colecciones en la trascavidad de los epiplones.

Conductos excretores

1. Conducto principal o de Wirsung

Tiene una dirección transversal como la glándula. Se origina en el espesor del parénquima de la cola y sigue su trayecto más cercano a la cara posterior y borde inferior de la glándula, más o menos recto u ondulado. Al llegar al cuello cambia de dirección, se dobla hacia abajo atrás y a la derecha, penetra la parte baja de la cabeza, uniéndose al colédoco en su porción terminal intrapancreática. Ambos conductos unidos forman un canal común en forma de matraz en el interior de la pared del duodeno, que, generalmente, mide menos de 3 mm, llamado “ampolla de Vater”, que no es constante ni significativo en muchos individuos. Por lo tanto, la bilis se vierte en el duodeno ya sea a través de la ampolla de Vater o ambos conductos siguen un curso separado hasta la papila duodenal mayor, donde desembocan juntos o muy próximos. La porción terminal del conducto pancreático principal y del colédoco están rodeados por anillos de fibras musculares lisas con función de esfínter, llamado “de Oddi”.

El diámetro del conducto principal varía en su trayecto desde la cola, siendo de 2 mm en el extremo caudal, 3 mm en el cuerpo y 5 mm en su descenso en la cabeza. En su paso por la pared duodenal se estrangula y termina en un orificio estrecho. Los conductos pancreáticos subsidiarios o periféricos, desembocan en el conducto principal en ángulo aproximadamente recto.

2. Conducto accesorio o de Santorini

No es constante, se postula que se oblitera en un 50 a 60% de los individuos durante el desarrollo embriológico. Mide 5 o 6 cm. Situado en la parte superior de la cabeza del páncreas, se origina en relación al cambio de dirección descrita del conducto pancreático principal (cuello), tiene un trayecto horizontal que desemboca en el duodeno a 2 o 3 cm por encima y por delante de papila duodenal mayor, en la papila menor o de Santorini. Recibe ramas provenientes de la porción superior de la cabeza, atenuando levemente su calibre de izquierda a derecha, no posee válvulas que regulen el sentido de la circulación, por lo que ésta puede efectuarse en sentido inverso. Es una vía de derivación importante cuando un obstáculo se interpone al flujo pancreático a través de la ampolla de Vater.

Anatomía microscópica del páncreas

En este órgano se reconocen elementos epiteliales y mesenquimáticos organizados en lóbulos, en ellos se reconocen acinos, ductos e islotes de Langerhans (componente epitelial) (Figura 8).

Los acinos

Son el componente mayoritario (85%), también llamado “páncreas exocrino”. Un acino está formado por una monocapa de células poligonales dispuestas alrededor de un lumen muy pequeño. Los núcleos se ubican hacia la base de cada célula, son redondeados y uniformes, con un pequeño nucléolo, su citoplasma apical es eosinófilo (rosado) y granular debido a la presencia de gránulos de zimógeno, el citoplasma basal, por debajo del núcleo y en contacto con la membrana basal es basófilo (morado) debido a la presencia de retículo endoplásmico rugoso y su contenido de ribonucleoproteínas. Las células acinares se apoyan directamente en la membrana basal, no hay células mioepiteliales entre ambos constituyentes, como se ve en otras glándulas. Los gránulos de zimógeno contienen las enzimas digestivas en forma de proenzimas y son susceptibles de marcar mediante técnicas inmunohistoquímicas. Con este método podemos identificar células acinares positivas para tinción de

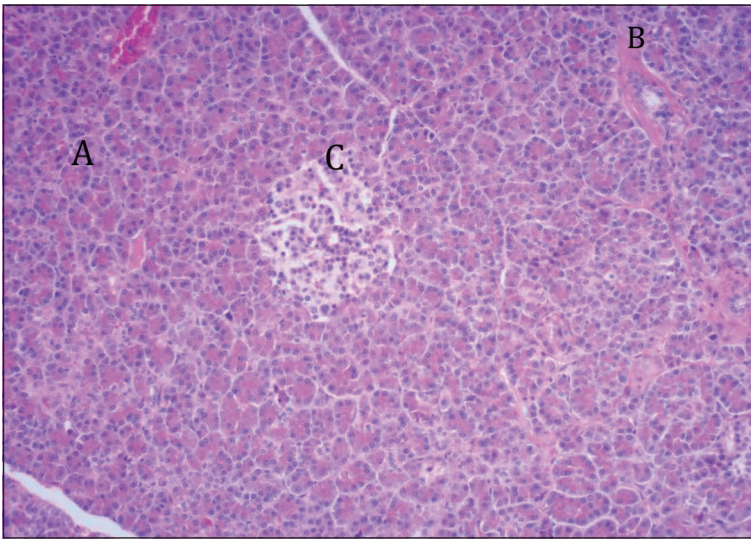


Figura 8. A: Acino pancreático; B: ductos; C: Islo-te de Langerhans.

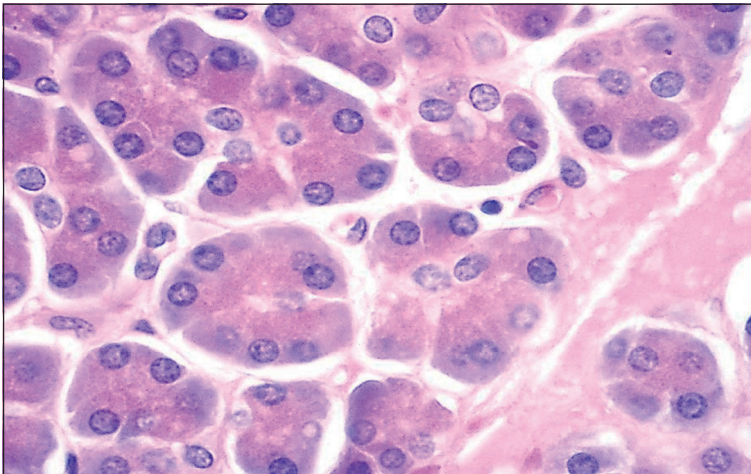


Figura 9. Acinos pancreá-ticos.

tripsina, quimiotripsina, lipasa, amilasa y elastasa (Figura 9). La secreción producida en las células acinares es transportada al duodeno por un sistema de ductos, que esquemáticamente se divide en cinco segmentos dispuestos en forma continua.

Sistema ductal

Se inicia en las células llamadas **"centroacinares"**, que son pequeñas, cuboidales o planas, ubicadas en el centro del acino, en relación a células acinares, delimitando junto con ellas el lumen de los mismos. Son difíciles de ver al microscopio óptico y contienen pocos organelos y productos de secreción. Las células acinares y centroacinares drenan su secreción a los **"ductos intercalares"** que corresponden entonces a la primera porción del sistema ductal ubicada por fuera del acino secretor. Los conductos intercalares van confluyendo y fusionándose para formar los **"ductos intralobulares"**. Las células epiteliales que tapizan estos conductos no difieren significativamente entre ellas, se apoyan directamente en la membrana basal, sin interposición de células mioepiteliales. Luego, al salir

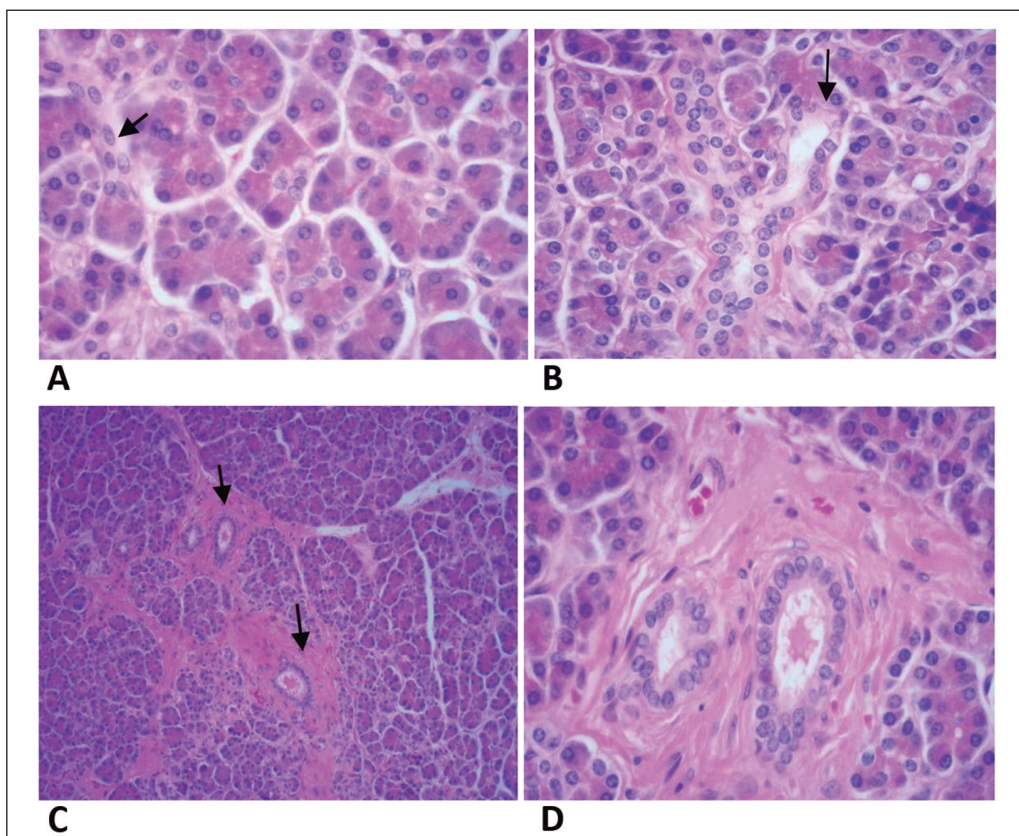


Figura 10. Sistema ductal: **A:** ductos intercalares; **B:** ductos intralobulares; **C y D:** ductos interlobulares.

de los lóbulos, los conductos se rodean de tejido conectivo colágeno y se denominan **“ductos interlobulares”**. Las células epiteliales que revisten estos ductos tienen citoplasmas más amplios que los segmentos anteriores y van creciendo en altura (células columnares bajas). Hasta este segmento, en un páncreas normal, la mucina de las células ductales no es detectable por histología de rutina, se evidencian con tinciones de azul alcán a pH 1 (sulfomucinas). En su avance hacia **“conductos principales”** (Wirsung o Santorini), la matriz colágena va en aumento y en ella se pueden identificar pequeños conductillos y fibras musculares lisas. Las células que revisten estos conductos son columnares bajas y contienen sulfomucinas, sialomucinas y mucinas neutras. La superficie luminal es lisa excepto en la región de la ampolla de Vater donde se producen proyecciones papilares amplias, conocidas como válvulas de Santorini. Desde los ductos interlobulares pequeños en adelante se pueden identificar cilios apicales en las células que participarían en la mezcla y avance de secreciones pancreáticas.

Las células del epitelio ductal secretan agua, cloruro y bicarbonato, con ello disminuyen la acidez del jugo pancreático y estabilizan las proenzimas hasta llegar al duodeno donde son activadas (Figura 10).

Los islotes de Langerhans

Corresponden al **“páncreas endocrino”**. Se calcula que en un órgano adulto hay más de un millón de ellos (1-2% del volumen total), distribuidos en un patrón no homogéneo. Se encuentran en todos los segmentos, sin embargo, son algo más numerosos hacia la cola, y su concentración varía de un

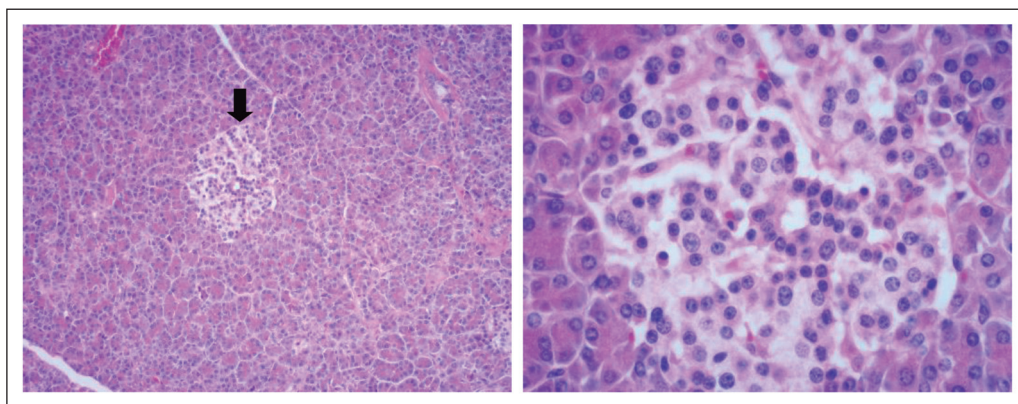


Figura 11. Islotes de Langerhans.

lóbulo al otro. Se reconocen dos tipos de islotes: los compactos y los difusos. Los islotes compactos son la mayoría (90%). Se caracterizan por ser nidos sólidos de células endocrinas de contorno liso y bien definido, de tamaños variables (desde 50 a 280 micrones), ubicados de preferencia en cuerpo y cola. Los islotes difusos se caracterizan por ser nidos celulares de bordes pocos definidos, constituidos por trabéculas de células columnares bajas, de citoplasmas basófilos, núcleos algo hiper cromáticos y con nucléolo, mezcladas con los acinos. Se ubican en el segmento postero-inferior de la cabeza, es decir, en la porción del páncreas proveniente de la yema embriológica ventral, pueden medir hasta 450 micrones y son menos numerosos que los compactos. Ambos tipos de islotes presentan una rica red de capilares fenestrados que se contactan con cada una de las células endocrinas, no son aparentes en microscopía de luz.

Las células endocrinas normales producen cuatro hormonas peptídicas principales: insulina (células beta), glucagón (células alfa), somatostatina (células delta) y polipéptidos pancreáticos. Cada célula del islote produce solo un tipo de hormona, y se distribuyen de manera constante dentro del islote compacto. Al centro se ubican las células beta y corresponden al 60-70% del total, en la periferia las células alfa que corresponden al 15-20% de las células, las células delta son menos numerosas. La distribución celular en los islotes difusos es diferente: La mayor proporción de células (70%) corresponden a aquellas productoras de polipéptido pancreático, en segunda frecuencia están las células beta (20%), las células alfa y delta en un 5% cada una. La proporción de los distintos tipos de células endocrinas varía con la edad. Un islote compacto tiene un tercio de células delta en niños (Figura 11). Cabe mencionar que existe también un número de células endocrinas individuales dispersas entre acinos y células ductales (células endocrinas extrainsulares), y corresponden a menos del 10% de la población de células endocrinas en adultos, siendo su número mayor en niños.

El componente mesenquimático de la glándula es escaso en relación al componente epitelial en un adulto. En su espesor podemos encontrar la vascularización e innervación para acinos y ductos, así como el tejido de sostén epitelial. En el niño este tejido mesenquimático corresponde alrededor del 30% del volumen total de la glándula. El contenido de grasa depende de la edad y estado nutricional, variando entre 3 a 20%. En el último tiempo se han descrito las "células estrelladas pancreáticas", similares a fibroblastos que almacenan vitamina A, son morfológicamente y biológicamente similares a las células estrelladas o de "Ito" hepáticas. Su activación juega un papel importante en la producción de matriz extracelular durante el desarrollo de fibrosis en pancreatitis crónica. También se ha descrito la presencia de células intersticiales de Cajal, con las mismas propiedades que las descritas en tubo digestivo.

Marcadores inmunohistoquímicos habituales usados en anatomía patológica

Células acinares

Marcadores enzimáticos: Tripsina, quimiotripsina, lipasa, amilasa, elastasa.

Marcadores celulares: Citoqueratina 8-18 (+), citoqueratina 7-19 y 20 (-)

Células ductales

Marcadores enzimáticos: Negativos.

Marcadores celulares: Citoqueratina 7-8-18-19 (+), citoqueratina 20 (-)

Células endocrinas

Marcadores hormonales: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático.

Marcadores celulares: Enolasa neuronal específica (+), CD 56 (+), sinaptofisina (+), cromogranina (+).

Referencias

- 1.- Klimstra DS, Hurban RH, Pitman MB: Páncreas. In: Mills SE. Histología Para Patólogos, Cuarta edición. Colombia, AMOLCA, 2015. Cap. 30, pp 777-810.
- 2.- Grendell JH. Structure and function of the exocrine pancreas. In: Reinus JF, Simon D. Gastrointestinal Anatomy and Physiology. The essentials. Wiley Blackwell 2014. Cap. 6. pp 90-101.
- 3.- Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. Séptima Edición, Madrid, Elsevier Saunders, 2004, Cap. 12. El aparato digestivo. pp 255-84.
- 4.- Latarjet M. Tratado de Anatomía Humana, Novena Edición, Barcelona, Salvat S.A., cap IV Páncreas 1978, pp. 682-710.

Fisiología del páncreas exocrino y estudio funcional

Zoltán Berger Fleiszig

Ya los antiguos griegos se preguntaban cómo los alimentos nutren al cuerpo humano y se convierten en sus componentes. Pensaban que el proceso de digestión sería algo similar a la cocción, probablemente repetida en el estómago y luego en el intestino. El páncreas era visto en esa época como amortiguador y protector de los grandes vasos, sin darle importancia en la digestión de nutrientes. Claude Bernard reconoció por primera vez, que la digestión gástrica era solo una etapa preparatoria y describió la importancia del páncreas en la digestión. Sin embargo, solo la primera pancreatectomía total experimental realizada por von Mering y Minkowski en 1889 aclaró que el páncreas era realmente necesario para la vida. En ausencia del páncreas, observaron todos los síntomas de diabetes, dando inicio a investigaciones en diabetología, sin percatarse de la importancia de la secreción pancreática exocrina, dado que las consecuencias de la mala digestión son más tardías y la diabetes fatal de los animales de experimentación no permitió reconocerlas. Estos trabajos dieron nacimiento a la palabra “hormona” y a una nueva rama de la ciencia, la endocrinología. El mecanismo de producción de las enzimas, la fisiología de la secreción exocrina pancreática y de su regulación neurohumoral fueron mejor conocidos recién en el siglo XX.

Secreción exocrina del páncreas

El jugo pancreático contiene numerosas enzimas, cuya presencia en el lumen duodenal y su mezcla con los alimentos es indispensable para la digestión. Como Claude Bernard ya notó, en el estómago solo se desarrolla una predigestión de los alimentos para el proceso digestivo definitivo, cuyo lugar principal es el duodeno. El bolo alimenticio se mezcla con la secreción biliopancreática en un pH alcalino cercano a 8,0, que es el medio óptimo para las enzimas pancreáticas. El páncreas produce enzimas para la digestión de todas las clases de nutrientes (Tabla 1), siendo los grupos principales las enzimas proteolíticas, amilolíticas y lipolíticas, pero también hay ribonucleasa y desoxirribonucleasa. Estas enzimas se producen en las células acinares del parénquima pancreático. Desde la célula entran en el lumen y fluyen por la gran cantidad de líquido producido hacia los pequeños ductos, llegando finalmente al duodeno a través del conducto principal y por la papila mayor (de Vater) y en menor cantidad por la papila menor.

La unidad funcional del páncreas exocrino es el grupo de células acinares dirigidas con su polo apical hacia un lumen central, drenado por pequeños conductos formados por células ductales (Figura 1).

La célula acinar sintetiza gran cantidad de proteínas. La velocidad de esta síntesis permitió a George Palade y su grupo estudiar los mecanismos involucrados en todo tipo de células, y obtener el premio Nobel. La mayoría de estas proteínas sintetizadas son enzimas, que se almacenan en los gránulos zimógenos, limitados por membranas internas dentro de la célula, separando las enzimas del citoplasma y particularmente, de las enzimas de los lisosomas (Figura 2). Las proteasas se producen en forma inactiva (tripsinógeno y quimotripsinógeno). En caso de autoactivación espontánea y presencia de pequeñas cantidades de tripsina activa intracelular, el páncreas sigue protegido por la presencia de antiproteasas, sintetizadas por la misma célula acinar y almacenadas junto con las enzimas en el gránulo zimógeno. El representante más importante es el SPINK1 (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*). La mutación del gen que determina la síntesis de SPINK1 puede traducirse en su función deficiente, permitiendo la presencia intracelular de tripsina activa que a su vez desencadena el proceso

Tabla 1. Principales proteínas producidas por la célula acinar

Enzimas pancreáticas	
- Glucolíticas	α - amilasa: hidroliza uniones α -1,4 de polímeros de glucosa
- Lipolíticas	- lipasa \rightarrow triglicéridos a monoglicéridos - colipasa - carboxilesterasa - fosfolipasa A ₂
- Proteolíticas	- endopeptidasas: tripsinogéno \rightarrow tripsina quimotripsinogéno \rightarrow quimotripsina proelastasa \rightarrow elastasa - exopeptidasas: carboxipeptidasa A y B
- Nucleolíticas	- RNA-asa y DNA-asa
Proteínas no enzimáticas	- Inhibidor de tripsina SPINK (autoprotección) - Litostatina (PSP) ¿previene la formación de cálculos pancreáticos? - Proteína asociada a pancreatitis (PAP) ¿efecto bacteriostático?

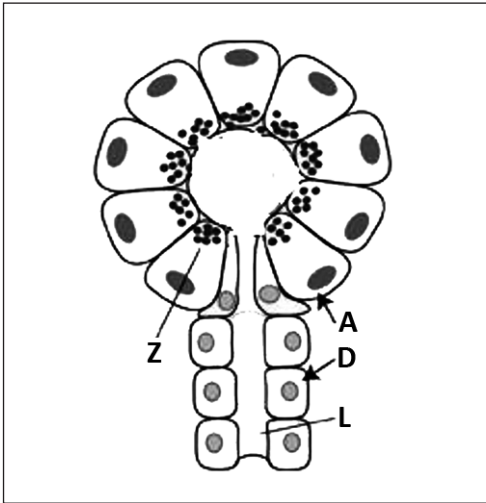


Figura 1. Esquema de unidad funcional del páncreas exocrino: un grupo de células acinares drenado por un pequeño conducto, formado por células ductales. A: célula acinar; D: célula ductal; Z: gránulos zimógenos; L: lumen del pequeño conducto.

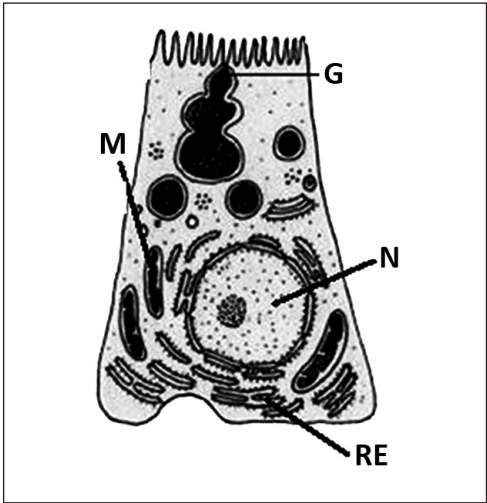


Figura 2. Célula acinar. N: núcleo RE: Retículo endoplásmico; M: mitocondria; G: gránulo zimógeno. Las enzimas se sintetizan en el retículo endoplásmico y se almacenan en los gránulos zimógenos. Finalmente, por exocitosis se vacían por el polo apical hacia el lumen acinar.

de autodigestión y puede llevar a una pancreatitis aguda. Otra proteína no-enzimática importante sintetizada por la célula acinar es la "proteína de cálculo" (*Pancreatic Stone Protein*, PSP o litostatina). Al parecer su función principal es evitar la precipitación del calcio y mantenerlo en forma ionizada en el jugo pancreático, que es una solución sobresaturada en calcio.

Las enzimas pancreáticas juegan un papel determinante en la digestión. La llegada de nutrientes al lumen duodenal libera factores neurohumorales. En respuesta a esta estimulación, las enzimas son secretadas por exocitosis hacia el polo apical de la célula, llegando al lumen acinar central. Para cumplir su función, tienen que llegar al lumen duodenal, donde la enteroquinasa producida en la

mucosa duodenal, transforma el tripsinógeno en tripsina activa. La tripsina es una endopeptidasa que inicia el metabolismo de las proteínas de los alimentos a través de una hidrólisis interna entre arginina y lisina, generando polipéptidos menores. Además, la tripsina activa desencadena la activación de todas las proenzimas. Las enzimas amilolíticas y lipolíticas llegan en forma activa al lumen duodenal y completan la digestión de los otros nutrientes.

Pero la distancia entre el lumen acinar y el lumen duodenal es considerable. Se necesita un flujo de las enzimas disueltas que permita su transporte hacia los ductos mayores y finalmente al duodeno. Las células ductales son las responsables de producir gran cantidad de agua y electrolitos y mantener un pH alcalino, óptimo para la función enzimática. El producto final es el jugo pancreático, cuya osmolaridad es similar al suero. Entre los cationes la concentración de sodio es algo mayor y la de potasio similar al suero. Es una solución saturada en calcio que se mantiene en solución gracias a diferentes elementos estabilizadores, entre ellos probablemente uno de los más importantes la proteína de cálculo (PSP), producida en la célula acinar.

Comparando con el suero, la mayor diferencia es la composición aniónica: la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) en la secreción pancreática estimulada postprandial es la más elevada entre los fluidos del cuerpo humano, llegando a valores sobre 100 mEq/L. La concentración del Cl^- disminuye inversamente: la suma de $[\text{HCO}_3^-]$ y $[\text{Cl}^-]$ es prácticamente igual a la concentración del Na^+ . Para comprender el mecanismo de secreción de las células ductales, el primer paso importante fue el descubrimiento de un canal de cloro, que es la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator). Este canal permite la salida del cloro desde la célula hacia el lumen, luego se activa el intercambiador de cloro-bicarbonato y permite la salida de bicarbonato desde el interior de la célula hacia el lumen. En los últimos años se logró demostrar, que el canal CFTR es permeable también para el HCO_3^- . Sobre una concentración de aproximadamente 80 mM/l extracelular de HCO_3^- y disminución importante de concentración intracelular del cloro, el canal CFTR permite el flujo prácticamente selectivo de HCO_3^- desde el interior de la célula hacia el lumen, alcanzando así una concentración tan elevada de este anión en el jugo pancreático (Figura 3).

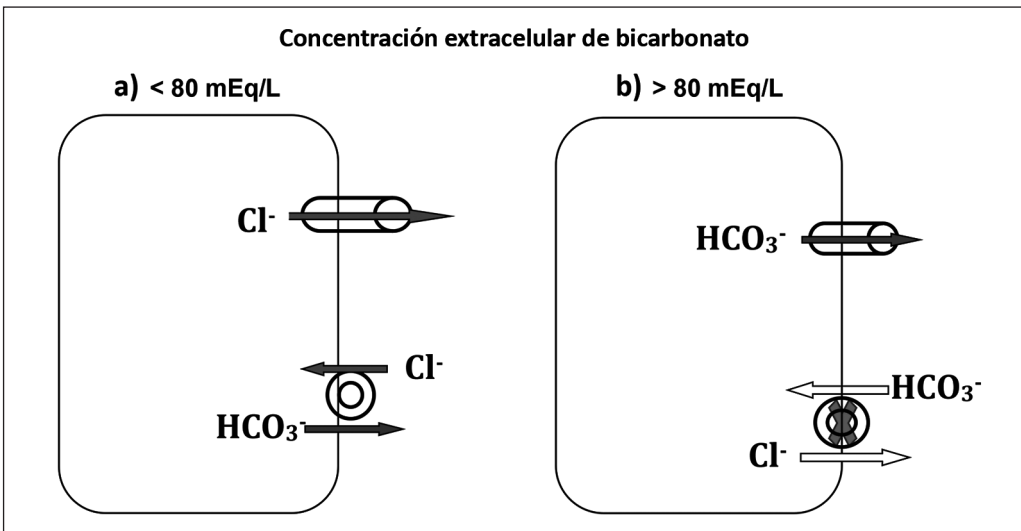


Figura 3. Secreción de bicarbonato por la célula ductal. **a)** La concentración extracelular de bicarbonato es < 80 mEq/l. El canal CFTR permite la salida del cloro desde el interior de la célula a través de la membrana. Como consecuencia de la elevada concentración de cloro, se intercambian cloro y bicarbonato por el intercambiador de aniones. **b)** La concentración extracelular de bicarbonato es > 80 mEq/l y permitiría el intercambio en dirección opuesta con el cloro. Sin embargo, el intercambiador se bloquea en estas condiciones y el canal CFTR permite el paso de bicarbonato hacia el espacio extracelular, aumentando así aún más la concentración del bicarbonato.

Regulación neurohumoral de la secreción exocrina

La regulación de la secreción pancreática es compleja, depende de factores humorales y de reflejos mediados por fibras nerviosas y finalmente de la interacción entre estos dos grupos de factores, es decir, la secreción pancreática está bajo control neurohumoral. La primera fase es la **cefálica**, inducida por ver al alimento, y pasa por fibras nerviosas vagales. La segunda fase es la **gástrica**, la distensión del estómago activa reflejos locales y libera también hormonas gastrointestinales. La fase dominante, más importante, es la fase **duodenal** que es responsable por la mayor parte de la secreción pancreática. Durante largo tiempo esta fase también fue considerada como resultado de reflejos locales, siendo el creador y principal representante del “nervismo” el científico ruso Pavlov en el siglo XIX. Con el descubrimiento de la secretina y colecistoquinina (CCK), el énfasis cambió y durante largo tiempo estas dos hormonas gastrointestinales fueron consideradas como estimuladoras casi exclusivas de la secreción pancreática. Más adelante se describió el mecanismo feed-back duodeno-pancreático en ratas, donde también la liberación de CCK de la mucosa duodenal fue el elemento clave. El principio de este mecanismo feed-back es el siguiente: la presencia de tripsina activa en el lumen duodenal mantiene en nivel basal bajo la secreción pancreática. Al “consumirse” esta tripsina en la digestión de nutrientes, se libera CCK que estimula la secreción y luego, después de terminar la digestión, se reestablece nuevamente la inhibición, el estado original.

En la membrana basolateral de la célula acinar se encuentran receptores. La activación del receptor de acetilcolina (ACh), CCK y bombesina produce alza y oscilaciones de calcio intracelular que es el paso clave en la estimulación de la secreción. Estos receptores son ligados a las proteínas G. De los numerosos mediadores intracelulares involucrados en esta etapa los más conocidos son el IP3 (trifosfato de inositol) y DAG (diacilglicerol). El resultado final es la exocitosis de las enzimas almacenadas en los gránulos de zimógeno, que fusionándose con una parte de membrana apical vacían su contenido hacia el lumen acinar. Existen también receptores para secretina y VIP (péptido intestinal vasoactivo), que activan la adenilciclase y actúan a través de alza del AMP cíclico. Ninguno de estos dos es capaz de estimular por si solo la secreción de las enzimas, pero su activación puede potenciar la secreción inducida por CCK o ACh.

La presencia de receptor de CCK en la membrana basolateral de la célula acinar permitió realizar estudios experimentales con diferentes modelos de acini, derivados principalmente de ratas, donde se demostró que la célula acinar responde con secreción enzimática en forma dosis dependiente a la CCK. Sin embargo, no se logró demostrar receptor funcional de CCK en la membrana de la célula acinar humana, lo que cuestionó el mecanismo de acción directa de CCK sobre el páncreas humano. Numerosos estudios experimentales demostraron el antagonismo dosis-dependiente entre CCK y atropina u otros bloqueadores de conducción nerviosa en modelos animales. Se concluyó que la CCK en dosis bajas actúa por vía de reflejos, receptores en las fibras nerviosas colinérgicas, produciendo finalmente liberación de ACh. Esta ACh sería responsable del efecto estimulador final de la CCK en condiciones fisiológicas, es decir, aunque el alimento en el lumen duodenal libera CCK, esta hormona no estimula directamente a la célula acinar, sino que libera ACh que es el efector final a nivel de la membrana. La CCK actúa por fibras aferentes llegando al cerebro y activando fibras vagales eferentes. Además, existen probablemente reflejos cortos, duodeno-pancreáticos. En estos estudios experimentales solo dosis altas de CCK lograron “vencer” el efecto de atropina y actuar probablemente en forma directa en la célula acinar. Estas observaciones fueron confirmadas también con administración endovenosa de diferentes dosis de CCK. Se demostró que es necesaria la integridad de las fibras nerviosas aferentes y eferentes para que la CCK estimule la secreción pancreática (Figura 4).

En 2005, se logró detectar la presencia de receptor CCK 1 en el páncreas humano, sin poder precisar el tipo de célula donde está presente. Posteriormente, en 2008, los trabajos del grupo de Petersen demostraron por primera vez receptores funcionalmente activos en la célula acinar humana, logrando inducir oscilaciones del calcio intracelular, visualizar la exocitosis y detectar secreción enzimática.

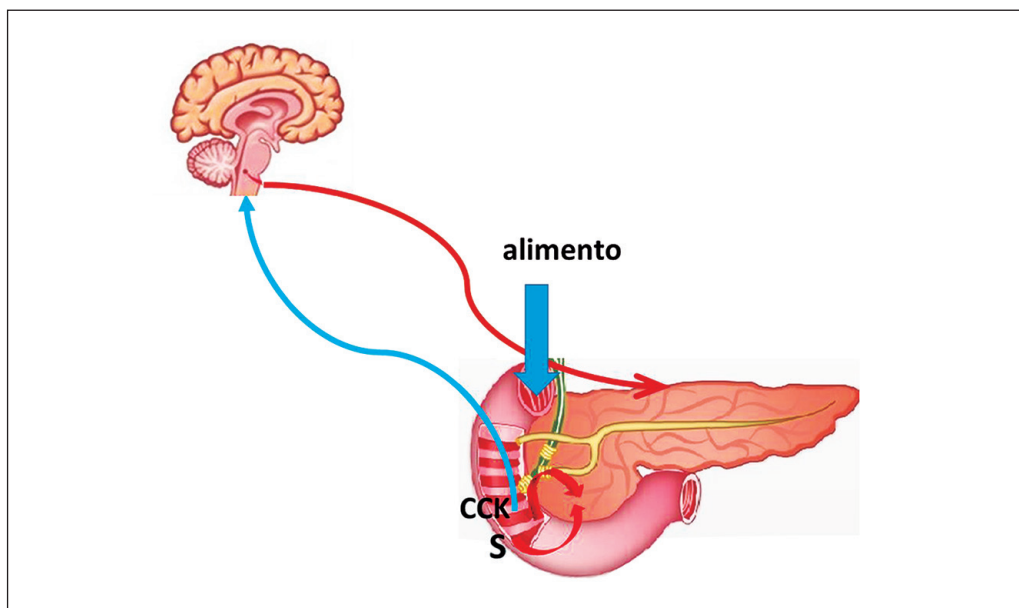


Figura 4. Alimentos predigeridos entran en el lumen duodenal desde el estómago. Se libera secretina, que estimula directamente la célula ductal y aumenta la secreción de agua, bicarbonato y electrolitos. La CCK actúa predominantemente por reflejos vagales largos, pero tiene también efecto hormonal directo sobre la célula acinar. S = secretina; CCK = colecistoquinina.

tica aun en presencia de atropina y tetrodotoxina, bloqueando todos los posibles elementos nerviosos remanentes en la preparación. Después de 12 años, Liang y colaboradores identificaron receptores de CCK con métodos inmunohistoquímicos en la membrana y confirmaron el efecto directo de CCK sobre la célula acinar.

Lo que se puede afirmar sin duda alguna es que la CCK es un actor clave en la estimulación postprandial de la secreción pancreática. La presencia de alimentos no digeridos, principalmente proteínas y grasas en el lumen duodenal libera CCK de la mucosa. Su acción requiere integridad de fibras nerviosas, particularmente de fibras aferentes. Además de liberar Ach de las fibras colinérgicas, la CCK actúa muy probablemente también como una hormona llegando con la circulación sanguínea a la célula acinar del páncreas y estimulándola directamente.

Se diferencian dos tipos de receptores de CCK: tipo 1, previamente llamado tipo A (Alimentary) y tipo 2, previamente B (Brain). El receptor 1 está presente en diferentes sitios del tracto digestivo. En la fase postprandial el efecto de CCK, además de la estimulación de la secreción pancreática, comprende la contracción de la vesícula biliar, la relajación del esfínter de Oddi, y un retardo en el vaciamiento gástrico. El conjunto de estos efectos permite condiciones óptimas para la digestión del contenido duodenal.

Estudio de la función exocrina en la práctica clínica

El conocimiento de la función exocrina del páncreas permitió elaborar diferentes métodos para estudiar la capacidad funcional de páncreas y evaluar su integridad o daño. Se puede medir directamente la secreción pancreática, su composición iónica y contenido enzimático en el lumen duodenal o directamente desde el jugo pancreático obtenido por canulación del conducto. Es posible determinar también algunas enzimas pancreáticas en las deposiciones (elastasa, quimotripsina, tripsina).

Tabla 2. Pruebas de función exocrina del páncreas

I. Pruebas con sondeo duodenal	Medición directa de volumen, enzimas, bicarbonato
a. Test de secretina	Inyección endovenosa de hormona
b. Test de secretina-CCK	Inyección endovenosa de hormona
c. Test de Lundh (comida de prueba)	Estimulación indirecta
II. Pruebas sin sondeo duodenal	
Medición de productos metabolizados por enzimas	
Amilasa	Almidón
Lipasa	Lipidol, Pancreolauryl, C13 <i>triglyceride breath test*</i> , balance de grasa**
Proteasa	Bentiromida (PABA)
Medición directa de enzimas fecales	Quimotripsina Elastasa**

Las pruebas con sondeo duodenal se usan solo excepcionalmente y con fines científicos. Entre las pruebas sin sondeo duodenal: * y **utilizadas en la actualidad, el resto es de importancia histórica. **disponibles en Chile.

Los métodos indirectos representan un camino diferente para el estudio funcional: se administra un sustrato de alguna de las enzimas y se determina el producto de su metabolismo en la sangre, orina o eventualmente en el aire espirado (Tabla 2).

Desgraciadamente, todos estos métodos tienen alguna desventaja. Los métodos con sondeo duodenal son invasivos, desagradables, la obtención directa del jugo pancreático por canulación del conducto es aún más invasiva y tiene riesgo de inducir pancreatitis. Los métodos indirectos poseen una sensibilidad y especificidad variable. Por otro lado, la disminución de la función pancreática exocrina no es sinónimo de pancreatitis crónica: la función exocrina del páncreas disminuye transitoriamente después de una pancreatitis aguda y en un porcentaje considerable de los diabéticos. Actualmente las pruebas de función pancreática exocrina son de menor utilidad en el diagnóstico de pancreatitis crónica y sirven más para la etapificación del daño, una vez que la enfermedad ya fue diagnosticada por métodos morfológicos.

Estirpes celulares y enfermedades pancreáticas

La función dañada de las células acinares puede traducirse en producción deficiente de enzimas. Por el contrario, la autoactivación de la tripsina sin antiproteasas suficientes induce pancreatitis aguda y también es importante en pancreatitis crónica. La secreción alterada de agua y electrolitos por la célula ductal puede llevar a la destrucción de las células por hiperviscosidad de la secreción, como ocurre en la fibrosis quística. Estas células ductales dan origen indudablemente a los tumores intraductales papilares mucinosos (IPMN). La opinión generalmente aceptada es que la mayor parte de los casos de adenocarcinoma de páncreas es de origen ductal. Sin embargo, la desdiferenciación de las células acinares es un fenómeno común en enfermedades pancreáticas. Bockman demostró la presencia de gránulos zimógenos en células de adenocarcinoma de páncreas y, actualmente, hay más trabajos apoyando su hallazgo y el origen acinar.

El páncreas no es una simple coexistencia de todo tipo de células. Aunque se puede individualizar su participación en diferentes enfermedades, típicamente el daño de cualquier tipo de célula repercute en la totalidad del páncreas. Esto incluye también las interrelaciones del páncreas exocrino y endocrino: hay diabetes como consecuencia de enfermedades pancreáticas y existe algún grado de daño del páncreas exocrino en los diabéticos.

Referencias

- 1.- Murphy JA, Criddle DN, Sherwood M, Chvanov M, Mukherjee M, McLaughlin E, et al. Direct activation of cytosolic Ca²⁺ and enzyme secretion by cholecystokinin in human pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2008;135:632-41.
- 2.- Singer MV, Niebergall-Roth E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: Role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biology International* 2009;33:1-9.
- 3.- Yule DI. Pancreatic Acinar Cells: Molecular insight from studies of signal-transduction using transgenic animals. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:1757-61.
- 4.- Williams JA. Regulation of acinar cell function in the pancreas. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:478-83.
- 5.- LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of Pancreatitis with a focus on the Pancreatic Ducts. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2012;58:299-308.
- 6.- Pandiri AR. Overview of Exocrine Pancreatic Pathobiology. *Toxicol Pathol.* 2014;42:207-16.
- 7.- Drewes AM. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7258-66.
- 8.- Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:233-41.
- 9.- Bockman DE, Guo J, Büchler P, Müller MW, Bergmann F, Friess H. Origin and development of the precursor lesions in experimental pancreatic cancer in rats. *Lab Invest* 2003;83:853-9.
- 10.- Liang T, Dolai S, Xie L, Winter E, Orabi AI, Karimian N, et al. Ex vivo human pancreatic slice preparations offer a valuable model for studying pancreatic exocrine biology. *J Biol Chem* 2017;292:5957-69. DOI: 10.1074/jbc.M117.777433.

Anatomía radiológica normal y patológica del páncreas

Álvaro Huete Garín

La anatomía radiológica del páncreas es compleja, tanto por su ubicación retroperitoneal como por las relaciones que tiene con los órganos adyacentes. El propósito de esta revisión es entregar algunos detalles específicos del desarrollo pancreático normal y posibles variantes, correlacionándolos con situaciones de relevancia clínica habitual. Así mismo se indicarán los hitos anatómicos del páncreas normal y sus relaciones más importantes integrando esa información con datos de utilidad práctica en el manejo diario de pacientes con patología pancreática.

Embriología

Como se expuso en el primer capítulo, el páncreas se desarrolla en dos secciones: (a) la yema ventral, que dará origen al páncreas ventral además de la vesícula biliar, la vía biliar intrahepática central y la vía biliar extrahepática y (b) la yema dorsal, que será la precursora del páncreas dorsal y su sistema ductal. Llegada la 7ª semana de desarrollo gestacional se produce la rotación del páncreas ventral: gira posterior al duodeno primitivo y se fusiona con el páncreas dorsal en el sector que finalmente terminará formando el cuello pancreático. El páncreas dorsal dará origen a cuello, cuerpo y cola, y el páncreas ventral, al proceso unicado y la cabeza.

Tanto el páncreas ventral como dorsal desarrollan un sistema ductal independiente, desembocando por separado en el duodeno primitivo. En paralelo al proceso de fusión parenquimatosa, también se produce la fusión del conducto dorsal con el conducto ventral (o conducto de Wirsung), desembocando finalmente este sistema ductal combinado en la papila mayor (Figura 1). El segmento ductal que comunicaba originalmente el ducto del páncreas dorsal al duodeno, también conocido como el conducto de Santorini, puede involucionar completamente, persistir como rama ductal secundaria (con drenaje centrípeto al sistema ductal principal) o servir de conducto accesorio de drenaje en la papila menor para el conducto pancreático principal (CPP), denominación final que tendrá el conducto dorsal en el páncreas desarrollado.

Anatomía radiológica normal

Glándula pancreática

El páncreas es un órgano retroperitoneal. Se ubica en el espacio pararrenal anterior, compartimento que también aloja al duodeno en su segunda y tercera porción, colon ascendente y colon descendente. Hacia el hilio esplénico, la cola pancreática puede proyectarse en situación intraperitoneal al extenderse por el ligamento lieno-pancreático.

Relevancia clínica: Los procesos inflamatorios o neoplásicos del páncreas pueden extenderse por el compartimento pararrenal anterior afectando los demás órganos. Así se entiende, por ejemplo, que el proceso inflamatorio con necrosis y/o colección líquida de una pancreatitis pueda alcanzar el colon derecho o izquierdo provocando un íleo adinámico por inflamación segmentaria del colon, una colitis isquémica por vasoconstricción de las arterias colónicas marginales e incluso fístulas.

El páncreas se divide en 4 sectores anatómicos: la cabeza, el cuello, el cuerpo y la cola (Figura 2). La cabeza pancreática se encuentra rodeada por el marco duodenal y hacia medial se relaciona con los vasos mesentéricos superiores: la vena mesentérica superior en contacto directo con el parénquima

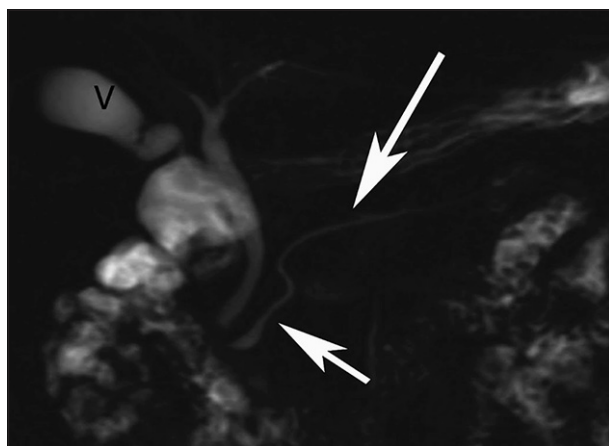


Figura 1. Colangio-pancreato-resonancia (T2, corte grueso) demuestra anatomía ductal pancreática habitual con el conducto de Wirsung en cuerpo y cola (flecha larga) continuándose en la cabeza (flecha corta), desembocando en la papila mayor junto al colédoco. V: vesícula biliar.

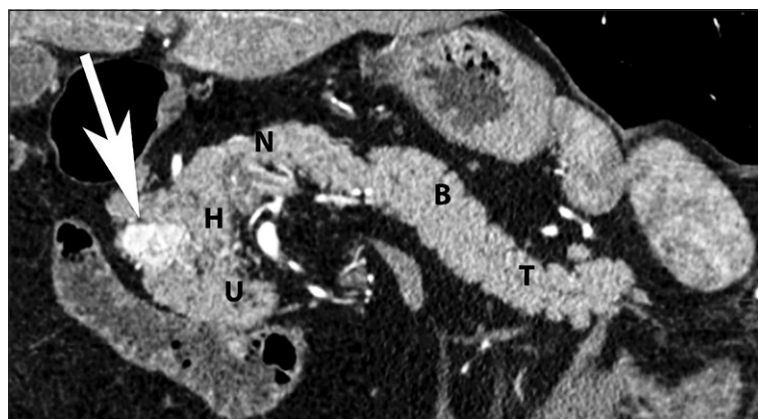


Figura 2. Tomografía computada (TC) contrastada (reconstrucción multiplanar oblicua) demuestra el páncreas en toda su extensión, indicando posición del proceso uncinado (U), cabeza (H), cuello (N), cuerpo (B) y cola (T). Flecha: metástasis hipervascular de carcinoma de células renales en aspecto lateral de la cabeza, adyacente al marco duodenal.

en su segmento previo a la confluencia con la vena esplénica; la arteria mesentérica superior presenta un halo de tejido adiposo que la separa del proceso uncinado.

Relevancia clínica: Tumores de cabeza del páncreas tienen un acceso directo a la vena mesentérica superior, con infiltración de este vaso, lo que de acuerdo al grado de afectación vascular circunferencial y la extensión longitudinal del tumor puede determinar que una lesión neoplásica sea considerada irresecable o con resecabilidad límite (*borderline*).

El proceso uncinado corresponde a la porción más inferior de la cabeza con extensión medial, posterior a los vasos mesentéricos superiores (Figura 3). Hacia dorsal la cabeza pancreática se encuentra separada de la vena cava inferior y de la confluencia entre vena cava inferior y las venas renales solamente por una delgada lámina de tejido adiposo.

Relevancia clínica: Neoplasias del proceso uncinado se encuentran en íntima vecindad con la arteria mesentérica superior. La invasión vascular de esta arteria por parte de un tumor en más de 180° es un criterio de irresecabilidad (Figura 4).

El cuello del páncreas corresponde al istmo de tejido glandular inmediatamente ventral a la confluencia venosa espleno-portal. A la derecha de este reparo anatómico comienza el cuerpo del páncreas, el cual se continúa hacia la cola sin que exista una clara delimitación del límite corporo-caudal, pero se puede usar el punto medio de la distancia entre el cuello y el margen más lateral de la cola,



Figura 3. TC contrastada (imagen axial, fase arterial) demuestra anatomía normal del proceso uncinado (U), extendiéndose posterior y medial a la vena mesentérica superior (flecha blanca) y arteria mesentérica superior (flecha negra). Nótese como la vena mesentérica superior (no opacificada con contraste en esta fase) entra en contacto directo con el parénquima pancreático; la arteria mesentérica superior (intensamente contrastada) se encuentra separada del uncinado por un halo de tejido adiposo.

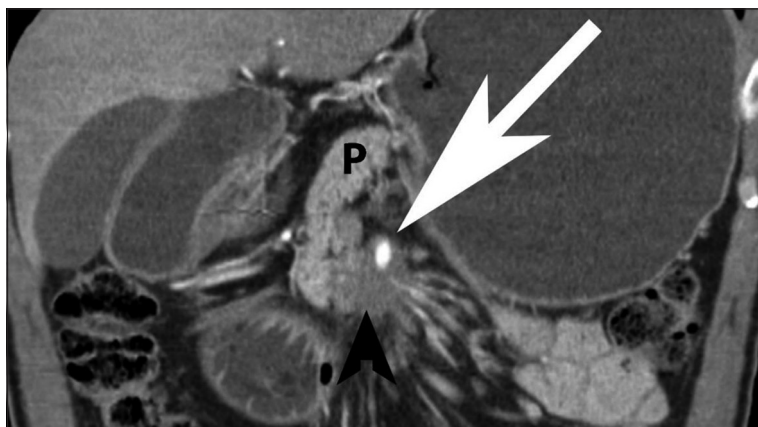


Figura 4. TC contrastada (reconstrucción coronal, fase arterial) demuestra tumor hipovascular (punta de flecha negra) en proceso uncinado invadiendo y rodeando de forma circunferencial a la arteria mesentérica superior (flecha blanca), siendo esto un criterio de irresecabilidad. P: cuello del páncreas.

esta última extendiéndose hasta el hilio esplénico. La vena esplénica se encuentra en íntimo contacto con la cara posterior del cuerpo y cola del páncreas.

Relevancia clínica:

- Tumores del cuello pancreático son susceptibles de invadir la confluencia venosa espleno-portal. Si bien este hecho empeora el pronóstico de los pacientes afectados, no es necesariamente un criterio de irresecabilidad, pudiendo realizarse procedimientos de reconstrucción vascular venosa a fin de lograr una resección con márgenes quirúrgicos negativos.
- La trombosis, estenosis u oclusión de la vena esplénica es un hecho frecuente en tumores corporo-caudales o bien pancreatitis. Esto favorecerá el drenaje a través de las venas del ligamento lienopancreático y gastroesplénico con formación posterior de colaterales venosas gastroepiploicas y presencia de várices del fondo gástrico. Estas pueden ser causa de morbilidad (hemorragia digestiva), dificultar un procedimiento quirúrgico o impedir el acceso percutáneo a masas o colecciones.

El páncreas no tiene serosa que lo cubra, entrando en contacto directo con el tejido adiposo areolar del retroperitoneo. Esto explica que grasa retroperitoneal pueda insinuarse entre el parénquima configurando “tabiques” adiposos y otorgándole a la glándula un aspecto periférico lobulado o “acinar” en estudios de tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM).

Relevancia clínica:

- a) El reemplazo adiposo del páncreas en su forma focal o difusa puede simular patología neoplásica.
- b) El reemplazo adiposo completo, sin parénquima detectable, suele ser una manifestación de fibrosis quística.
- c) El reemplazo severo, pero con islotes de parénquima pancreático residual, puede observarse en pacientes octogenarios, diabéticos de larga data y obesos.
- d) La ubicación más frecuente de reemplazo adiposo focal ocurre en el aspecto ventral de la cabeza pancreática, pudiendo simular una masa hipodensa en estudios de TC. La densidad característica y la ausencia de obstrucción ductal o invasión vascular permiten hacer el diagnóstico correcto (Figura 5).

Sistema ductal

En TC y RM de pacientes adultos el CPP presenta un diámetro de 1,5 mm en cola y 2,5 mm en cuerpo. Al transformarse en conducto de Wirsung su diámetro aumenta a 3,5 mm. Estos valores son menores en jóvenes y aumentan discretamente en pacientes sobre 60 años.

Relevancia clínica: Diámetros de CPP > de 3 mm y de conducto de Wirsung > 4 mm en adultos deben alertar a la presencia de patología ductal o parenquimatosa subyacente.

Al sistema ductal principal drenan múltiples (20-30) ramas ductales secundarias. Algunos conductos secundarios aislados son tenuemente visibles en estudios colangiopancreatográficos directos (CPRE), pero no se reconocen normalmente en TC o RM.

Relevancia clínica:

- a) La detección de ramas ductales dilatadas en forma focal debe alertar a la presencia de lesiones neoplásicas en ese sector anatómico, ya sea parenquimatosas o ductales.
- b) Múltiples ramas ductales dilatadas, acompañadas de dilatación del sistema ductal principal, pueden ser manifestación de pancreatitis crónica, neoplasia intraductal papilar mucinosa de conducto principal o secuelas obstructivas de neoplasia de cabeza o cuerpo distal (Figura 6).

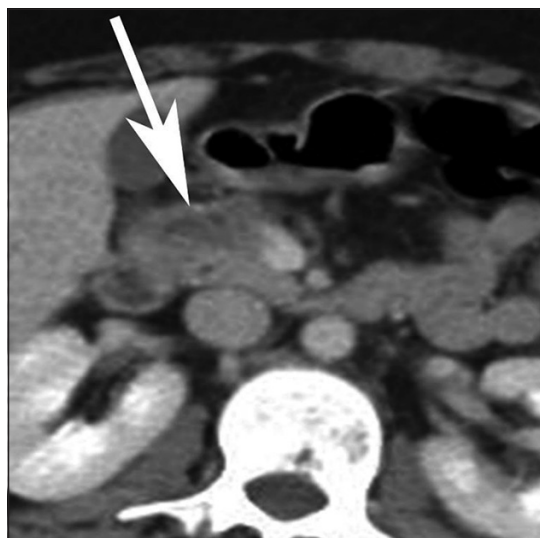


Figura 5. TC contrastada (imagen axial, fase venosa) demuestra infiltración grasa focal (flecha) en porción anterior de cabeza pancreática. La ubicación típica junto a la ausencia de dilatación ductal, ectasia coledociana y de signos infiltrativos sobre la vena mesentérica superior adyacente permiten hacer diagnóstico acertado.

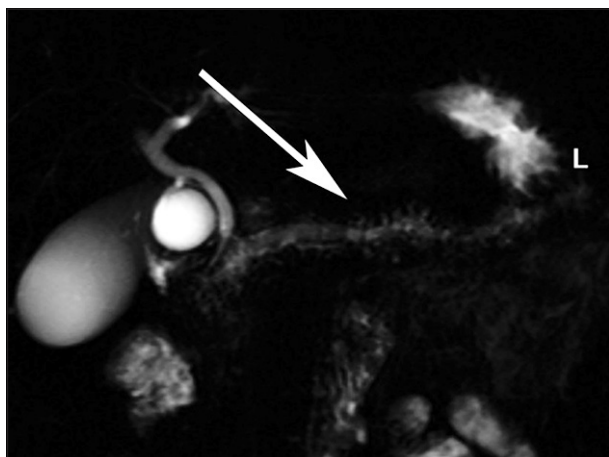


Figura 6. Colangio-pancreato-resonancia (T2, corte grueso) demuestra dilatación difusa del conducto pancreático principal, de morfología "arrosariada", y ectasia de múltiples ramas ductales secundarias, mejor visibles en el cuerpo (flecha) en paciente con pancreatitis crónica.

Anomalías congénitas

Páncreas divisum

Es la anomalía congénita más frecuente del sistema ductal pancreático, reportada en 3-8% de las CPRE y 9% de las colangiografías por resonancia magnética (CPRM). Resulta de la falta de fusión ductal entre el páncreas dorsal con el páncreas ventral. Es así como el CPP se encontrará separado del conducto ventral (Wirsung), drenando de forma independiente en la papila menor a través del conducto de Santorini. En un porcentaje menor habrá comunicación filamentososa o rudimentaria entre el CPP y el Wirsung, y en otros, el conducto ventral puede estar ausente: de esto se desprende que el criterio diagnóstico principal de páncreas divisum por CPRM es la visualización de drenaje ductal principal en papila menor, ubicada por sobre el nivel de desembocadura del colédoco en la papila mayor. En imágenes axiales de TC/RM el conducto de Santorini se reconoce como una estructura tubular que atraviesa el páncreas ventral al colédoco, en dirección a la papila menor (Figura 7).

Relevancia clínica: Existe una posible asociación entre páncreas divisum y pancreatitis aguda, especialmente recurrente. En ausencia de otras etiologías más probables (litiasis biliar, ingesta de alcohol) la presencia de un páncreas divisum debe considerarse como factor predisponente, particularmente si la cabeza y proceso uncinado no están comprometidos en la inflamación aguda, siendo drenados por el conducto ventral hacia la papila de Vater. La detección de dilatación focal del conducto de Santorini en su desembocadura en papila menor (Santorinicele) ha sido propuesta como "dilatación pre-estenótica" de la papila menor, manifestación de eventual hipoplasia y estenosis relativa de la papila menor, dificultando el vaciamiento del conducto pancreático principal. Debe consignarse, no obstante, que un Santorinicele puede detectarse en pacientes asintomáticos.

Páncreas anular

Corresponde a una anomalía infrecuente de migración pancreática, resultado de una rotación incompleta de la yema ventral, la cual persiste rodeando parcial o totalmente la segunda porción del duodeno. Según como se drene el parénquima pancreático periduodenal se clasifica en (a) extramural: el conducto ventral rodea el duodeno y se vacía en papila mayor; y (b) intramural: no hay conducto dominante y el parénquima pancreático ectópico se vacía por múltiples pequeños ductos directamente al lumen del duodeno.

Relevancia clínica: El páncreas anular puede ser sintomático en 50% de los casos:

- En neonatos puede manifestarse como obstrucción intestinal alta.
- En adultos puede presentarse como enfermedad ulcerosa péptica o pancreatitis.

En estudios de TC o RM es posible identificar tejido pancreático de similar densidad, intensidad de señal y cinética de realce postcontraste endovenoso que el páncreas normal rodeando la segunda porción del duodeno, provocando una estenosis relativa del lumen. En CPRE y CPRM es posible reconocer el conducto ventral rodeando al duodeno previo a desembocar en la papila mayor (Figura 8).

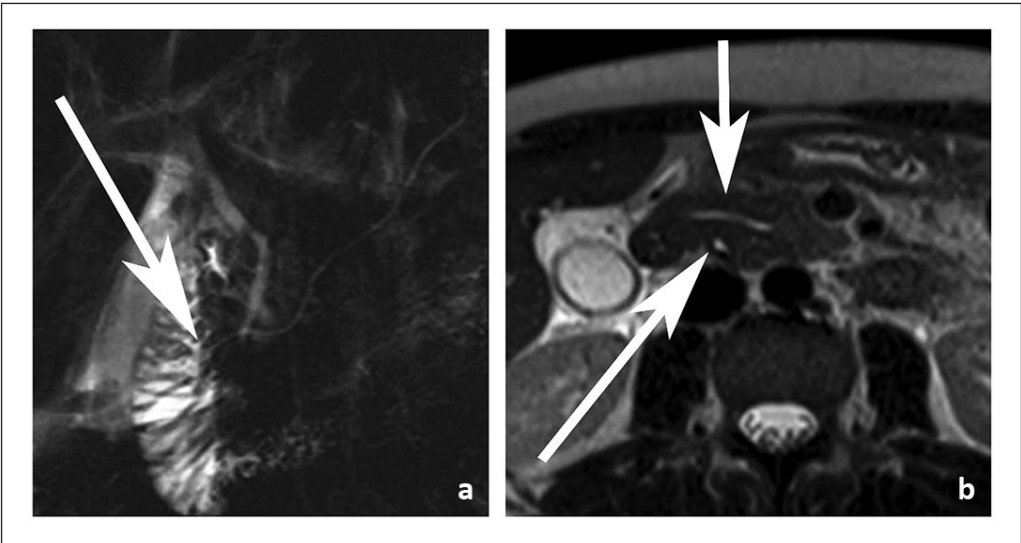


Figura 7. a) Colangio-pancreato-resonancia (T2, corte grueso) en paciente con pancreatitis aguda demuestra conducto pancreático principal desembocando en papila menor (flecha) a través de conducto accesorio de Santorini. El colédoco desciende hasta desembocar en papila mayor. **b)** Resonancia magnética (T2, corte axial) demuestra conducto de Santorini (flecha corta) atravesando la cabeza pancreática ventral al colédoco, de ubicación posterior (flecha larga).

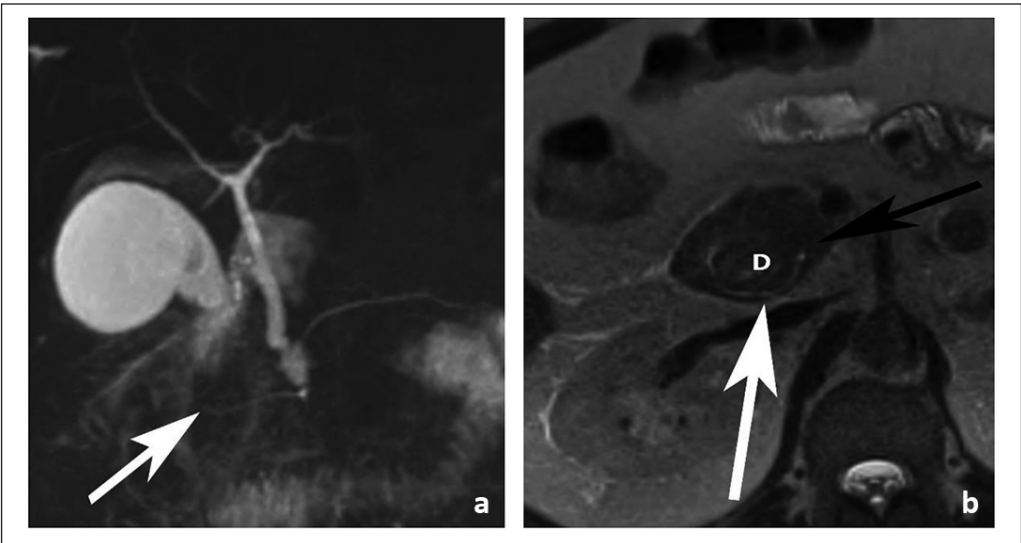


Figura 8. a) Colangio-pancreato-resonancia (proyección de máxima intensidad-MIP) en paciente con pancreatitis aguda demuestra conducto de páncreas anular (flecha) rodeando segunda porción del duodeno. **b)** Resonancia magnética (T2, corte axial) demuestra tejido pancreático rodeando segunda porción del duodeno (D). En el aspecto posterior del páncreas anular se reconoce conducto (flecha blanca) que drenará el parénquima no rotado en la papila mayor (flecha negra).

Páncreas ectópico

Se encuentra dentro del espectro de anomalías de la migración pancreática. Este tejido se ubica con mayor frecuencia en el estómago (30%), duodeno proximal (30%) y en yeyuno proximal (15%), siendo reportado en múltiples otras ubicaciones raras. Habitualmente, son focos de tejido de 0,5-2,0 cm, de localización preferentemente submucosa. Tienen un pequeño conducto rudimentario que drena el parénquima ectópico al lumen gastrointestinal.

Relevancia clínica:

- Si bien son habitualmente asintomáticos, al igual que otras masas submucosas del tracto gastrointestinal pueden ulcerarse y sangrar. Es importante considerar un páncreas ectópico cuando se detectan lesiones submucosas ulceradas en ubicación típica por endoscopia o TC/RM, como es el antro gástrico (Figura 9).
- Menos frecuentemente, estos focos de tejido pancreático pueden desarrollar pancreatitis o neoplasias (ductales o neuroendocrinas).
- Algunos autores consideran que la distrofia quística de la pared de la segunda porción del duodeno corresponde a dilatación de pequeños conductos de drenaje de focos de páncreas ectópico, en la vecindad de la papila menor. La obstrucción de estos ductos hipoplásicos puede generar cuadros de pancreatitis recurrente, exacerbados por el consumo crónico de alcohol. La distrofia quística puede ser entonces parte del espectro de manifestaciones de la pancreatitis paraduodenal, que incluye también el hamartoma pancreático, la mioadenomatosis y la pancreatitis del surco pancreático-duodenal.

Agenesia-hipoplasia del páncreas

La agenesia es extremadamente rara e incompatible con la vida, si no se reconoce. Hipoplasia pancreática usualmente afecta a la yema dorsal, manifestándose en TC/RM como una cabeza pancreática redondeada yuxtaposeduodenal, sin representación de cuerpo ni cola anterior a la vena esplénica.

Relevancia clínica de la hipoplasia pancreática:

- Habitualmente es asintomática, pero podría predisponer a pancreatitis.
- Es una de las manifestaciones posibles de los síndromes de heterotaxia, especialmente la poliesplenía.
- Puede confundirse en TC/RM con cambios postquirúrgicos corporo-caudales o bien con una masa resultante en atrofia glandular de cuerpo y cola.

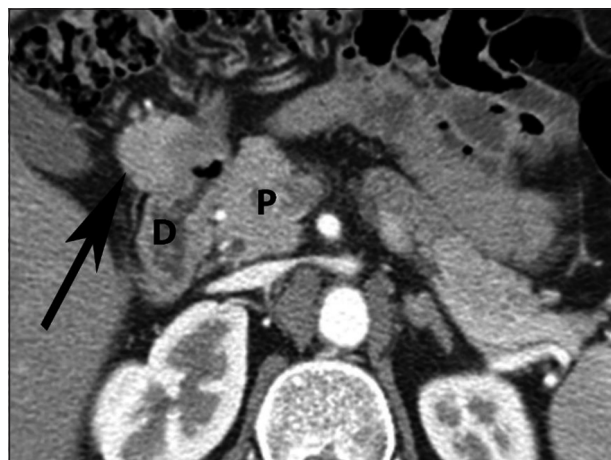


Figura 9. TC contrastada (imagen axial, fase arterial) demuestra islote submucoso de páncreas ectópico (flecha) en la cara anterior del antro gástrico distal. Sus características de impregnación son idénticas a las del páncreas normal (P). D: bulbo duodenal.

Relaciones anatómicas de relevancia clínica

Ligamentos y reflexiones peritoneales

El desarrollo embriológico del páncreas está íntimamente ligado al desarrollo del tracto gastrointestinal, de la serosa que rodea el intestino primitivo y de los ligamentos que se forman durante la rotación de las asas. Es así como hay comunicación entre el espacio pararrenal anterior central, donde se ubica el páncreas y la segunda/tercera porción del duodeno, con el tejido adiposo subperitoneal del mesocolon transversal, raíz del mesenterio, ligamento hepato-duodenal y ligamento lieno-pancreático. Todas estas reflexiones peritoneales presentan una inserción relacionada con algún sector del páncreas.

Relevancia clínica:

- La patología neoplásica o inflamatoria del páncreas puede extenderse por estos ligamentos afectando a los vasos, linfáticos y nervios que alojan así como también accediendo directamente a los órganos involucrados: colon transversal, yeyuno, vía biliar, hígado y bazo.
- Bazos accesorios o esplénulos pueden alojarse en el ligamento lieno-pancreático o directamente en el espesor del parénquima de la cola (Figura 10). Simulan nódulos pancreáticos sólidos, con mayor frecuencia lesiones de estirpe neuroendocrina. Pueden diferenciarse por su cinética de realce o señal similar al bazo adyacente, pero en ocasiones deberá recurrirse a estudios cintigráficos con sulfuro-coloide o glóbulos rojos marcados para hacer una apropiada caracterización.

Marco duodenal

La cabeza del páncreas se encuentra rodeada por la segunda y tercera porción del duodeno. Es así como patología de cabeza pancreática afectará en forma secundaria al duodeno adyacente y viceversa. Divertículos duodenales son entidades frecuentes, habitualmente asintomáticas, de ubicación yuxtapapilar y que con frecuencia se proyectan a la cabeza del páncreas en estudios de TC/RM, pudiendo simular una masa o colección. Masas duodenales pueden simular tumores pancreáticos y patología péptica ulcerosa puede producir alteraciones locales en TC/RM sugerentes de una pancreatitis aguda.

Relevancia clínica:

- La evaluación de patología de cabeza pancreática y del duodeno adyacente debe hacerse de forma integral, siempre considerando un posible origen primario de las alteraciones visibles en ambos órganos y cotejando con otros hallazgos imagenológicos, información clínica y de laboratorio.

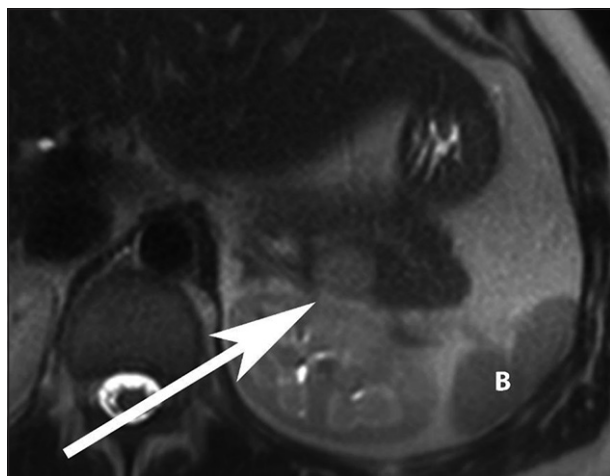


Figura 10. Resonancia magnética (T2, corte axial) demuestra nódulo sólido en cola pancreática de moderada hiperseñal (flecha), idéntica a la señal del parénquima esplénico vecino (B). En conjunto con sus características de señal e impregnación en las restantes secuencias del estudio estos hallazgos son típicos de un esplénulo intrapancreático.

- b) El surco pancreático duodenal puede alojar patología inflamatoria primaria (pancreatitis paraduodenal y sus variantes), inflamación duodenal (úlcera péptica postbulbar), pancreatitis aguda y diseminación de tumores periampulares. La integración clínico-radiológica de todos los elementos presentes puede orientar al diagnóstico más probable, guiando el seguimiento y manejo de estos pacientes.

Estructuras vasculares

La cabeza y cuello del páncreas se encuentran irrigadas por las arcadas pancreático-duodenales, a su vez originadas del tronco celíaco (arteria gastroduodenal) y arteria mesentérica superior. Estas juegan un rol relevante en el desarrollo de circulación colateral arterial en caso de estenosis significativa u oclusión de alguno de estos vasos espláncnicos mayores. La cola del páncreas se irriga por ramas dependientes de la arteria esplénica.

Relevancia clínica: La extensa red arterial peripancreática se encuentra expuesta al jugo pancreático y exudado inflamatorio necrohemorrágico en pacientes con pancreatitis necrotizante, favoreciendo el desarrollo de pseudoaneurismas derivados de estos vasos, siendo la arteria esplénica el origen más frecuente seguido de la arteria gastroduodenal y ramas pancreático-duodenales.

Vía biliar extrahepática

El colédoco medio y distal se ubica en situación completa o parcialmente intrapancreática en 90% de la población. Desciende en el aspecto lateral de la cabeza pancreática, adyacente al surco pancreático duodenal (Figura 11). Desemboca en la papila mayor junto al conducto de Wirsung formando un conducto común de corto trayecto en el espesor de la pared duodenal. Este segmento no es habitualmente reconocible en estudios de CPRM. La unión anómala de estos conductos se traduce en un canal conjunto largo > 15 mm, ocurriendo la fusión por fuera del complejo esfinteriano de Oddi.

Relevancia clínica:

- a) Al ocurrir la contracción esfinteriana en casos de unión anómala puede favorecer el reflujo de contenido pancreático a la vía biliar (reflujo pancreático-biliar). Este hecho se ha asociado clínicamente con el desarrollo de pancreatitis y, en ciertas poblaciones, a mayor incidencia de quistes de colédoco y carcinoma de vesícula biliar.

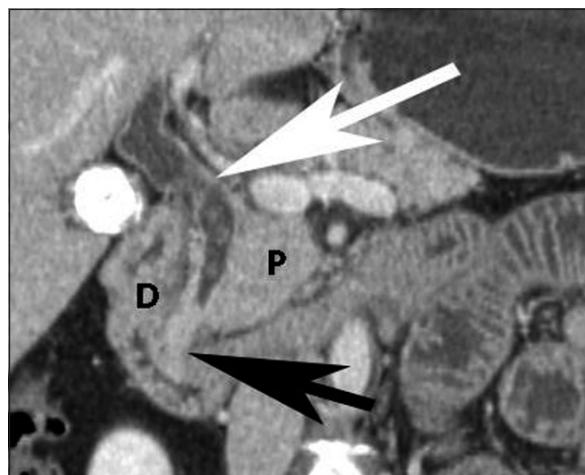


Figura 11. TC contrastada (reconstrucción coronal, fase portal) demuestra colédoco (flecha blanca) descendiendo por el aspecto medial de la cabeza pancreática (P), en paralelo a la segunda porción del duodeno (D), hasta alcanzar la papila mayor (flecha negra). Contenido tenuemente hiperdenso en el lumen del colédoco corresponde a cálculos.

- b) Estenosis de colédoco es un evento clínico frecuente en casos de neoplasias infiltrativas periam-pulares, pancreatitis aguda, pancreatitis autoinmune y pancreatitis crónica alcohólica. Si bien la morfología de la estenosis coledociana puede orientar a su etiología (por ejemplo estenosis larga de interfase progresiva que orienta a benignidad *versus* estenosis abrupta con signo del “hom-bro” por invasión mural esclerosa que orienta a malignidad), existe un traslape importante en sus presentaciones lo que obliga a considerar otros elementos clínicos y de imagen al momento de plantear la causa de una estenosis biliar intrapancreática.

Referencias

- 1.- Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics* 2006;26:715-31.
- 2.- Borghei P, Sokhandon F, Shirkhoda A, Morgan DE. Anomalies, anatomic variants, and sources of diagnostic pitfalls in pancreatic imaging. *Radiology* 2013;266:28-36.
- 3.- Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, et al. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. *Radiographics* 2012;32:437-51.
- 4.- Shyu JY, Sainani, NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging and intervention. *Radiographics* 2014;24:1218-39.
- 5.- Song SY, Chung JW, Kwon JW, Joh, JH, Shin SJ, Kim HB, et al. Collateral pathways in patients with celiac axis stenosis: angiographic-spiral CT correlation. *Radiographics* 2002;22:881-93.

Endosonografía del páncreas: Rol diagnóstico y terapéutico

Luis Carlos Sabbagh Sanvicente y Germán Carvajal Patiño

La endosonografía o ultrasonido endoscópico (USE) se desarrolla en el año 1980 cuando se logró un acople entre un endoscopio y una sonda ecográfica para realizar un diagnóstico más preciso del páncreas y de la pared digestiva. Desde entonces ha tenido un vertiginoso desarrollo, convirtiéndose hoy en día en una de las técnicas endoscópicas de mayor aplicación en la resolución de retos diagnósticos y terapéuticos en el tracto gastrointestinal y biliopancreático. A continuación se describe brevemente la aplicación del USE, tanto para manejo diagnóstico como para manejo terapéutico de algunas enfermedades del páncreas.

Aclaración: todas las imágenes y videos mostrados a continuación pertenecen al archivo fotográfico del Servicio de Gastroenterología de la clínica Reina Sofía (Bogotá, Colombia).

Pancreatitis aguda

El diagnóstico de pancreatitis aguda se realiza con base en parámetros clínicos y bioquímicos. El ultrasonido endoscópico (USE) no es una herramienta necesaria para el diagnóstico de pancreatitis aguda ni ha demostrado beneficios respecto de la tomografía axial computarizada para la determinación de la severidad de la misma, por lo cual no es una herramienta de aplicación sistemática en pacientes con esta patología. Sin embargo, el ultrasonido endoscópico es una herramienta útil para determinar el origen de la pancreatitis aguda (biliar o no biliar), demostrar o descartar persistencia del cálculo en el colédoco y definir la eventual necesidad de realizar colangiografía pancreática retrógrada endoscópica (CPRE), cuando la probabilidad clínica de litiasis coledociana es moderada o baja. Presenta una sensibilidad (S) y especificidad (E) de 94% y 95%, respectivamente, para detección de litiasis coledociana, con un valor predictivo negativo de 95%. Su efectividad es superior a la que presentan la ecografía transabdominal y la tomografía axial computarizada y también a los resultados que se obtienen con la colangioresonancia nuclear magnética para detección de litiasis menor a 5 mm de diámetro (Figura 1).

El USE se utiliza también para el estudio de pacientes con pancreatitis aguda recurrente, excluyendo patologías tales como neoplasias sólidas y quísticas del páncreas, anomalías ductales (páncreas divisum), páncreas anular y lesiones ampulares. Por último, cuando existe sospecha de pancreatitis autoinmune, el ultrasonido endoscópico puede mostrar cambios específicos y permitir la toma de biopsias para estudio histológico.

Drenaje endoscópico de colecciones pancreáticas

El ultrasonido endoscópico se ha posicionado como el mejor método para drenaje de colecciones pancreáticas. El procedimiento se realiza según el método siguiente: Se localiza la colección y una zona de contacto entre ésta y la pared gástrica o duodenal. Se evalúa con doppler para determinar si hay interposición de vasos en el trayecto de punción. Una vez ubicada la colección, se punciona con aguja 19G la cual permite el paso de una guía hidrofílica. Se toma una muestra del líquido y se envía a estudio para descartar naturaleza neoplásica de la lesión. Se avanza la guía hidrofílica y realiza inyección del medio de contraste dentro de la cavidad para evaluar las características y los límites de la cavidad a drenar. Se dilata con electrocauterio o con un dilatador biliar; también se puede utilizar un dilatador de Soehendra para ampliar el trayecto entre la cavidad con colección y la pared gástrica

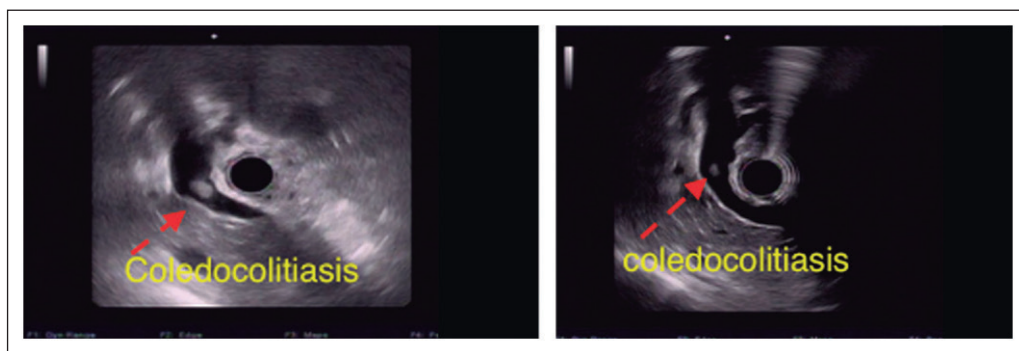


Figura 1. Diagnóstico de coledocolitiasis por USE.

o duodenal. Posteriormente, el trayecto es dilatado utilizando un balón dilatador de 6 a 8 mm o de 8F-10 F. Se libera un *stent* (plástico o metálico) sobre la guía hidrofílica y la comunicación entre la colección y el estómago o duodeno estará hecha. Luego, se realiza el lavado de la cavidad y la extracción de la necrosis con canastillos o mallas. Se pueden requerir varias sesiones.

En cuanto a la prótesis a utilizar, cuando la colección es líquida, sin detritus, se puede colocar una prótesis plástica. Si hay detritus o necrosis es necesario utilizar una metálica, que puede ser de aposición luminal (Hot Axios, Spaxus, Nagi). En un estudio realizado por Rinninella con 93 pacientes mostró éxito técnico en un 98% y éxito clínico en un 92% en el uso de estas prótesis de aposición. Las complicaciones (sangrado, perforación, embolismo aéreo, pseudoaneurisma, oclusión del tracto y migración del *stent*) alcanzaron tasas entre el 10% y el 21%, siendo considerablemente menores que para la cirugía.

Pancreatitis crónica

Para el diagnóstico de la pancreatitis crónica se han utilizado una variedad de exámenes, los cuales se dividen en estructurales (TAC, USE, RNM, CPRE) y funcionales (estimulación hormonal utilizando secretina y colecistoquinina con una S: 70% y E: 90%).

El ultrasonido endoscópico es una herramienta de alto valor diagnóstico, ya que permite establecer anomalías con un alto grado de sensibilidad y una baja especificidad, dada su capacidad para visualizar alteraciones sutiles en la estructura pancreática antes que los otros exámenes muestren anormalidad. El diagnóstico está basado en cambios morfológicos ductales y del parénquima, evaluados mediante los criterios de Rosemont, los cuales se presentan a continuación en la Tabla 1 y Figura 2. La combinación de criterios mayores y menores permite tener una aproximación diagnóstica.

En resumen, los criterios de Rosemont para pancreatitis crónica nos ayudan a realizar el diagnóstico de pancreatitis crónica de la siguiente manera:

1. **Consistente con pancreatitis crónica:** 2 criterios mayores A; 1 mayor A + 1 mayor B o un mayor A + 3 o más menores.
2. **Sugestivos de pancreatitis crónica:** Criterio mayor A y menos de 3 criterios menores; Criterio mayor B + 3 o más menores o más de cinco criterios menores sin criterio mayor.
3. **Indeterminado:** Solo un mayor B + menos de tres criterios menores.
4. **Normal:** Menos de tres criterios menores, no hay presencia de criterio mayor.

Otra forma de presentación de la inflamación benigna pancreática es una imagen focal que semeja una lesión tumoral de la glándula. Este hallazgo se da en un porcentaje menor de pacientes con pancreatitis autoinmune. La sospecha clínica, las características endosonográficas y el valor agregado

Tabla 1. Criterios de Rosemont para pancreatitis crónica

Criterios parenquimatosos	Evaluación por ultrasonido endoscópico
Mayor A	Focos hiperecogénicos con sombra acústica
Mayor B	Lobularidad con patrón en panal de abeja (3 lóbulos contiguos)
Menor	Foco hiperecogénicos sin sombra acústica
Menor	Quistes
Menor	Estrías hiperecogénicas
Criterios ductales	Evaluación por ultrasonido endoscópico
Mayor A	Cálculo en el conducto pancreático principal
Menor	Contorno irregular del ducto pancreático
Menor	Dilatación de conductos secundarios
Menor	Dilatación ductal > 3,5 mm en cabeza y > 1,5 mm en cola
Menor	Contorno hiperecogénico en más del 50%

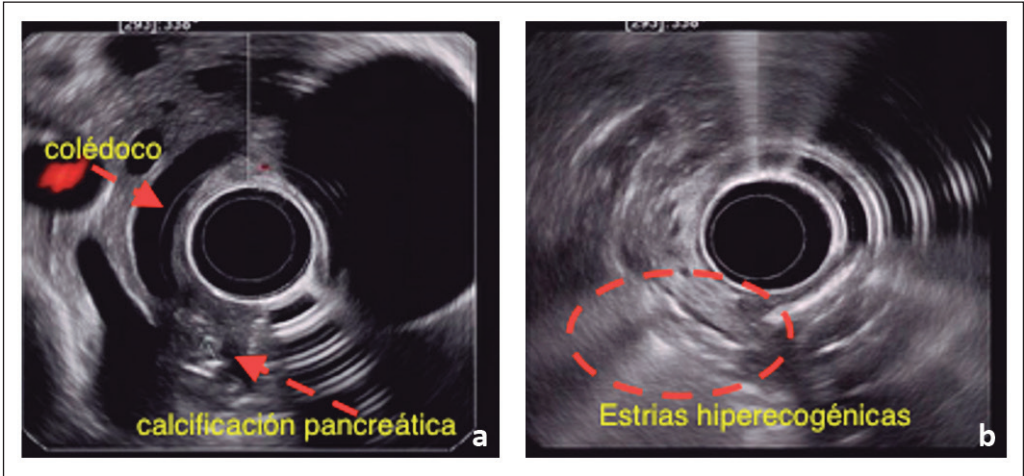


Figura 2. a: Calcificación en cabeza de páncreas-dilatación secundaria del colédoco; **b:** Estrías hiperecogénicas.

de la punción con aguja fina (FNA) o biopsia core (FNB) guiada por ultrasonido, suelen ser útiles en el diagnóstico diferencial.

Páncreas graso

El páncreas graso está relacionado con el síndrome metabólico y la obesidad. USE es un método sensible para caracterizar el grado de infiltración grasa, basado en la hiperecogenicidad difusa de la glándula (comparado con el clásico patrón descrito como fino, heterogéneo que tiene áreas ecogénicas e hiperecogénicas que recuerdan patrón en “sal y pimienta”). Parámetros como la ganancia y la frecuencia (en MHz) pueden afectar el brillo de la imagen. En un estudio realizado por Sepe y colaboradores, se graduó la ecogenicidad del páncreas en comparación con la del bazo utilizando un esquema de graduación específica. La repercusión clínica del páncreas graso no está claramente definida (Tabla 2 y Figura 3).

Tabla 2. Clasificación del páncreas graso, utilidad de USE en su evaluación

Grado	Ecogenicidad*	Ducto pancreático	Parénquima normal pancreático
I	Hipo/isoecoico	Claramente delineado	Claramente visto
II	Hiperecoico	Claramente delineado	Claramente visto
III	Moderadamente hiperecoico	Márgenes moderadamente oscuros	Moderadamente borroso
IV	Severamente hiperecoico	Márgenes severamente oscuros	No se puede diferenciar de la grasa adyacente

*Ecogenicidad evaluada en comparación con la del bazo. Grado I y II. Páncreas normal. Grado III y IV: Esteatosis pancreática.



Figura 3. Páncreas graso.

Procedimientos de ultrasonido endoscópico para diagnóstico mediante punción

Son todos aquellos procedimientos que requieren ultrasonido endoscópico para obtener alta precisión diagnóstica en diversas lesiones. Inicialmente se hace la evaluación de características morfológicas y la extensión a otros órganos y/o a ganglios linfáticos (clasificación TNM). Para incrementar el rendimiento diagnóstico se realiza punción de las lesiones con el propósito de obtener líquido en lesiones quísticas o tejido si la lesión es sólida.

Quistes del páncreas

Se punciona el quiste para obtener líquido, el cual se lleva a estudio citopatológico y de laboratorio para toma de antígeno carcinoembrionario y amilasa, con el objetivo de caracterizar el tipo de quiste (seroso, mucinoso, IPMN, pseudoquiste, neoplasia sólido papilar) y de esta manera determinar la conducta más apropiada. Actualmente, es posible realizar estudios moleculares, que se encuentran en desarrollo, para determinar marcadores de malignidad. Se recomienda utilizar profilaxis antibiótica para el procedimiento.

A continuación se presentan imágenes de punción de quiste de páncreas (Figura 4 a). Para ver la técnica: <https://youtu.be/hTBbfhDvrX8> (Figura 4 b).

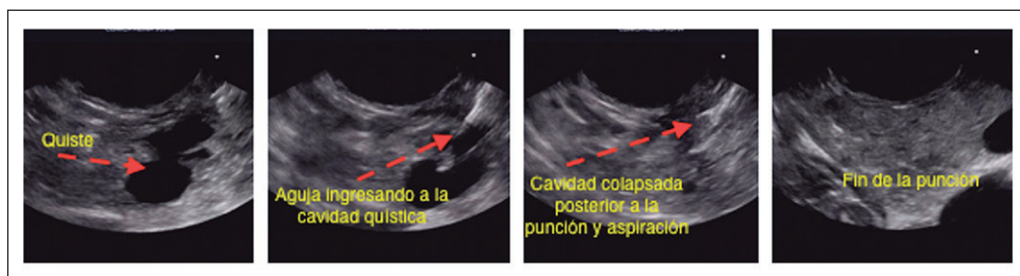


Figura 4a. Punción de quiste de páncreas.



Figura 4b. Video-punción quiste de páncreas. URL: <https://youtu.be/hTBbfhDvrX8>.

Neoplasia sólida del páncreas

Desde su aparición hasta la actualidad, el USE ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico temprano, para el diagnóstico diferencial y para la estadificación de la lesión. El USE se considera el estándar de oro para realizar adecuadamente el diagnóstico del cáncer de páncreas (S: 94% y E: 100%) al compararlo con el ultrasonido transabdominal, la TAC o la RNM, especialmente en masas menores de 3 cm. La principal aplicación del USE es para la obtención de tejido para estudio citopatológico mediante punción con aguja fina, lo cual constituye un importante aporte en el diagnóstico diferencial con lesiones sólidas como adenocarcinoma, linfoma y tumores neuroendocrinos. Recientemente, el desarrollo de las nuevas agujas de biopsia, permite análisis histopatológico lo que esperamos mejore la precisión diagnóstica de la técnica.

Otro aspecto importante de resaltar del USE es la estadificación, al permitir la visualización de compromiso ganglionar o vascular (Figura 5).

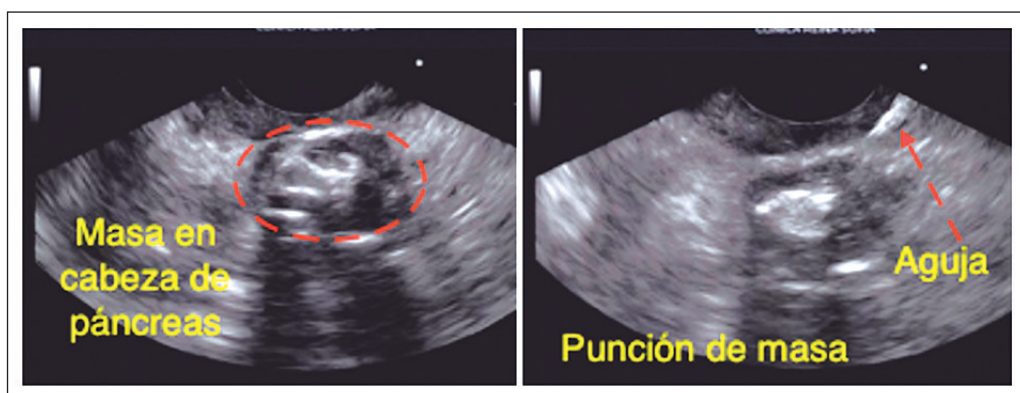


Figura 5. Masa en cabeza de páncreas - punción con aguja fina.

Tumores neuroendocrinos (TNE)

Los TNE funcionales más comunes son el insulinoma (60%), los gastrinomas (15%-20%), mientras el glucagonoma, el vipoma y el somatostinoma son menos frecuentes. Los TNE no funcionales representan entre el 15% y el 30%; tienen características neuroendocrinas, pero no producen hormonas activas (generalmente son incidentalomas). El diagnóstico se realiza con la clínica y el análisis de hormonas para identificar el tipo de tumor. El USE desempeña un importante papel, dado que permite la realización de FNA y la obtención de material para citopatología con una S: 83% y una E: 86% con incremento de la S a 95%, cuando el tumor es maligno. Otra importante aplicación del ultrasonido endoscópico en los TNE, especialmente en los insulinomas, es la posibilidad de realizar inyección con aguja fina de etanol al 95% en quienes no es factible realizar la cirugía (Figura 6).

Ultrasonido endoscópico con contraste y elastografía

Inicialmente para realizar el USE se utilizó la imagen con Doppler color con agentes de contraste de primera generación. Subsecuentemente se utilizaron agentes de segunda generación con el contraste armónico para ultrasonido y rápidamente se estableció la técnica gracias a su seguridad y concordancia interobservador. Los **agentes de contraste** consisten en microburbujas de un gas inerte vehiculado por un fluido inyectado vía endovenosa que realzan el flujo dentro de los vasos sanguíneos cuando son evaluados por ultrasonido. Con esta técnica, según la vascularización marcada, se puede establecer el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma (hipovascular), pancreatitis crónica (isovascular) y tumores neuroendocrinos (hipervasculares).

La **elastografía** permite evaluar la elasticidad y rigidez de los tejidos. La rigidez ofrecida por el tejido se traduce a un color característico (tejido de baja tensión es el páncreas normal y de alta tensión son masas inflamatorias, adenocarcinoma o tumores neuroendocrinos) (S: 81% - E: 89%).

Derivación bilioentérica en obstrucción por masa en la cabeza del páncreas

Este procedimiento se utiliza como alternativa a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) fallida. Está indicado en los siguientes escenarios: malignidad intraluminal, alteración quirúrgica, divertículo periampular y variante anatómica. La técnica puede ser drenaje biliar intrahepático (se puede realizar un abordaje transesofágico, transgástrico, transpapilar o transmural) o extrahepático (el ducto biliar es puncionado desde un abordaje transgástrico o transduodenal). El éxito técnico supera el 90% (Figura 7).

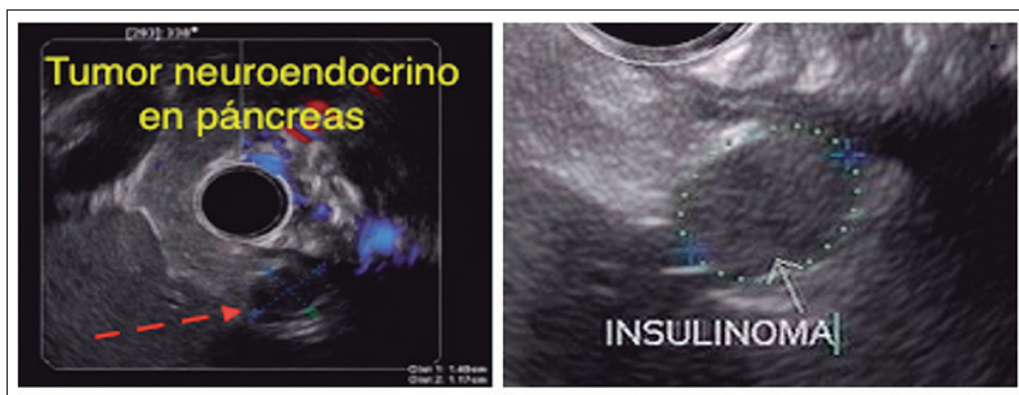


Figura 6. Tumor neuroendocrino del páncreas.



Figura 7. Video coledocoduodenostomía guiada por ultrasonido endoscópico. <https://youtu.be/CkRmJl3wTLA>.

Manejo del trauma de páncreas

Para manejar el trauma del páncreas se ha descrito la utilidad de implantar un catéter transgástrico cuando hay transección del páncreas, lo cual permite un buen manejo de la secreción pancreática, para posteriormente planear el evento quirúrgico con miras a extraer o reconstruir el páncreas.

En conclusión el USE es un método con una amplia gama de aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, con alta tasa de éxito y bajas complicaciones en manos entrenadas. La principal limitación en la actualidad es su disponibilidad en pocos centros y su elevado costo.

Referencias

- 1.- Esteves S, Sabbagh LC. Tratado de Pancreatología. Primera edición. Aponte D, editor. Bogotá, Colombia: Panamericana Formas e impresos; 2015. p303-317 Ultrasonido Endoscópico Diagnóstico en Páncreas.
- 2.- Banks P, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11.
- 3.- Giovannini M. EUS-Guided Pancreatic Pseudocyst Drainage. Tech Gastrointest Endosc 2007;9(1):32-8.
- 4.- Rinninella E, Kunda R, Dollhopf M, Sánchez-Yague A, Will U, Tarantino I, et al. EUS-guided drainage of pancreatic fluid collections using a novel lumen-apposing metal stent on an electrocautery-enhanced delivery system: a large retrospective study (with video). Gastrointest Endosc. 2015;82(6):1039-46.
- 5.- Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010;71(7):1280-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2010.02.038>.
- 6.- Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc. 2009;69(7):1251-61.
- 7.- Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc. 2011;73(5):987-93.
- 8.- Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic Cyst Disease: A Review. Jama. 2016;315(17):1882-93.
- 9.- Hawes R, Fockens P. Endosonography 3rd Ed. 3rd Ed. Philadelphia: ELSEVIER Saunders; 2015; pp. 332-44.
- 10.- Celso Ardengh J, Andrade De Paulo G, Paulo Ferrari A. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. Gastrointest Endosc. 2004;60(3):378-84.
- 11.- Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. Gastrointest Endosc. 2006;63(7):1059-62.
- 12.- Fusaroli P, Napoleon B, Gincul R, Lefort C, Palazzo L, Palazzo M, et al. The clinical impact of ultrasound contrast agents in EUS: A systematic review according to the levels of evidence. Gastrointestinal Endoscopy. 2016.
- 13.- Kahaleh M, Artifon E, Pérez-Miranda M, Gupta K, Itoi T, Binmoeller KF, et al. Endoscopic ultrasonography guided biliary drainage: Summary of consortium meeting, may 7th, 2011, Chicago. World J Gastroenterol. 2013;19(9):1372-9.
- 14.- Iwashita T, Doi S, Yasuda I. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage: A review. Clinical Journal of Gastroenterology. 2014;7:94-102.
- 15.- Iino S, Sakoda M, Minami K, Hiwatashi K, Kurahara H, Mataka Y, et al. A case report on the usefulness of early endoscopic ultrasound (EUS)-guided transgastric internal stenting for severe blunt pancreatic trauma. Inj Extra [Internet]. 2014;45(9):65-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2014.05.019>.

Sección 2

PANCREATITIS AGUDA

Pancreatitis aguda: Fisiopatología, etiología y evaluación de gravedad

Carla Mancilla Asencio

La pancreatitis aguda (PA) es sin duda una de las patologías más frecuentes en el mundo entero. Las cifras avalan un aumento sostenido de su incidencia. En EE. UU. se hospitalizan más de 275.000 pacientes al año por esta causa, con cifras de incidencia que alcanzan a 40/100.000 habitantes. En Latinoamérica no se dispone de cifras recientes tan claras, pero hay algunos datos. En Brasil, el año 2006, se registró una incidencia de 15,9 casos/100.000 habitantes y en Perú de 28/100.000 en 2009. Según los últimos datos disponibles en Chile, el número de hospitalizaciones por PA aumentó de 6.940 en 2014 a 8.123 en 2017, que correspondería a una incidencia de 47/100.000/año. En las últimas décadas hemos asistido a una disminución relevante de la morbilidad asociada a PA, atribuible en su mayor parte al reconocimiento de los enfermos graves e ingreso a Unidades de Tratamiento Intensivo, racionalización de la indicación y tiempo de las intervenciones quirúrgicas, aplicación de protocolos de manejo y optimización del manejo nutricional. La mortalidad general actual por PA en el mundo se sitúa entre el 2-5%. En casos graves aumenta hasta un 15-20%.

Hemos dedicado una sección completa de este libro a los tópicos más relevantes de su manejo. En este capítulo revisaremos las causas, fisiopatología general, evaluación de gravedad y algunos elementos de manejo que no serán tratados en extenso.

Causas y factores de riesgo

En la Tabla 1 se enumeran las causas de PA.

La principal causa de PA es la patología biliar litiasica. Ésta da cuenta de hasta el 70-80% de los casos. Llama la atención que, a la inversa, siendo la patología litiasica muy prevalente, solamente un porcentaje menor (3-7%) de pacientes con colelitiasis desarrolla una PA, lo que sugiere la participa-

Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda

1. Biliar
2. Alcohol
3. Idiopática
4. Metabólica: Hipertrigliceridemia-Hipercalcemia
5. Obstrucción del conducto pancreático: Tumor, lesión periampular, páncreas divisum, SOD
6. Infecciosa: viral, bacteriana, parasitaria
7. Drogas, toxinas
8. Post ERCP
9. Vascular, Isquémica
10. Postquirúrgica
11. Autoinmune
12. Genéticas: Mutación tripsinógeno, inhibidor proteasa, CFTR
13. Trauma

CFTR= Cystic fibrosis transmembrane regulator, SOD= Disfunción del esfínter de Oddi.

ción de otros factores genéticos o ambientales. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son la obstrucción transitoria de la ampolla con aumento de presión en el conducto e injuria de la glándula y en menor grado el reflujo de bilis hacia el conducto pancreático. El barro biliar en sí no constituye causa de PA, sin embargo, en pacientes en quienes no se encuentra otra causa puede ser considerado responsable y es aceptable la colecistectomía en estos casos, sobre todo en pacientes con pancreatitis recurrente.

Respecto al abuso de alcohol, en general se requiere de ingestas mayores a 50-60 gramos al día de manera persistente o una transgresión puntual. Probablemente algunos ataques de PA alcohólica corresponden a reagudizaciones de pancreatitis crónica, sobre todo en pacientes con historia de consumo de larga data. Nuevamente, el universo de “bebedores pesados” es mucho mayor al porcentaje de ellos que presenta una PA. Probablemente factores genéticos y el uso concomitante de tabaco modifican la predisposición. Estos mismos factores pueden explicar el desarrollo de PA en pacientes con páncreas divisum, la malformación congénita más frecuente del páncreas (7% de las autopsias). Esta condición por sí misma es una causa controvertida de PA, así como lo es la disfunción del esfínter de Oddi.

La hipertrigliceridemia primaria o secundaria (diabetes descompensada o alcoholismo) con niveles mayores a 1.000 mg/dl es causa de PA. En ausencia de otras causas se puede considerar esta etiología en pacientes con niveles de triglicéridos entre 500 y 1.000 mg/dl, en particular si no consultan inmediatamente al inicio del cuadro y el nivel de triglicéridos ya está disminuyendo antes de la admisión. En todo caso esta condición requiere tratamiento.

La aparición tardía de PA, en especial si se asocia a baja de peso o diabetes de reciente comienzo, debe hacer sospechar la presencia de cáncer pancreático, por lo que estos pacientes requieren seguimiento clínico e imagenológico.

En cuanto a las etiologías infecciosas y particularmente virales, además de las clásicamente conocidas, cabe señalar el reporte de varios casos en los últimos años asociados a influenza A.

Las drogas son causa infrecuente de PA y tienden a generar cuadros leves donde predomina la alteración de laboratorio sobre la clínica. La lista de posibles medicamentos implicados crece continuamente, sin embargo, esta causa debe considerarse una vez descartadas todas las otras.

La pancreatitis autoinmune como causa de PA, ha sido reconocida con frecuencia creciente en el último tiempo. En general se trata de cuadros clínicamente leves y larvados, pero de lenta resolución clínica y radiológica. La clave del diagnóstico son las imágenes características, la ausencia de necrosis y colecciones líquidas.

Respecto a los factores de riesgo que se encuentran en la cadena, pero no parecen ser causal directo debe destacarse el consumo de tabaco que aumenta al doble el riesgo de presentar PA no relacionada a litiasis, siendo el riesgo aún mayor si hay uso concomitante de alcohol. Otros factores que aumentan el riesgo de sufrir PA son la obesidad, diabetes mellitus 2, enfermedad celíaca, población afroamericana.

En la Tabla 2 se presentan datos obtenidos de grandes series prospectivas de 3 países latinoamericanos: Argentina, Chile y México. Como se puede ver la epidemiología es similar, con una preponderancia de la etiología biliar y mortalidad más bien baja, comparable con los datos provenientes de otros países.

Fisiopatología

La Figura 1 esquematiza la secuencia de eventos que transforman a la PA en una enfermedad local con repercusiones sistémicas. La noxa inicial lleva a una vía final común. Los eventos intracelulares se inician con la fusión de lisosomas y gránulos de zimógeno y llevan a la autoactivación del tripsinógeno a tripsina, esto favorecido por el aumento del calcio intracelular. El bloqueo de la secreción apical explica la difusión por la membrana basolateral de la tripsina activada que a su vez, activa una serie

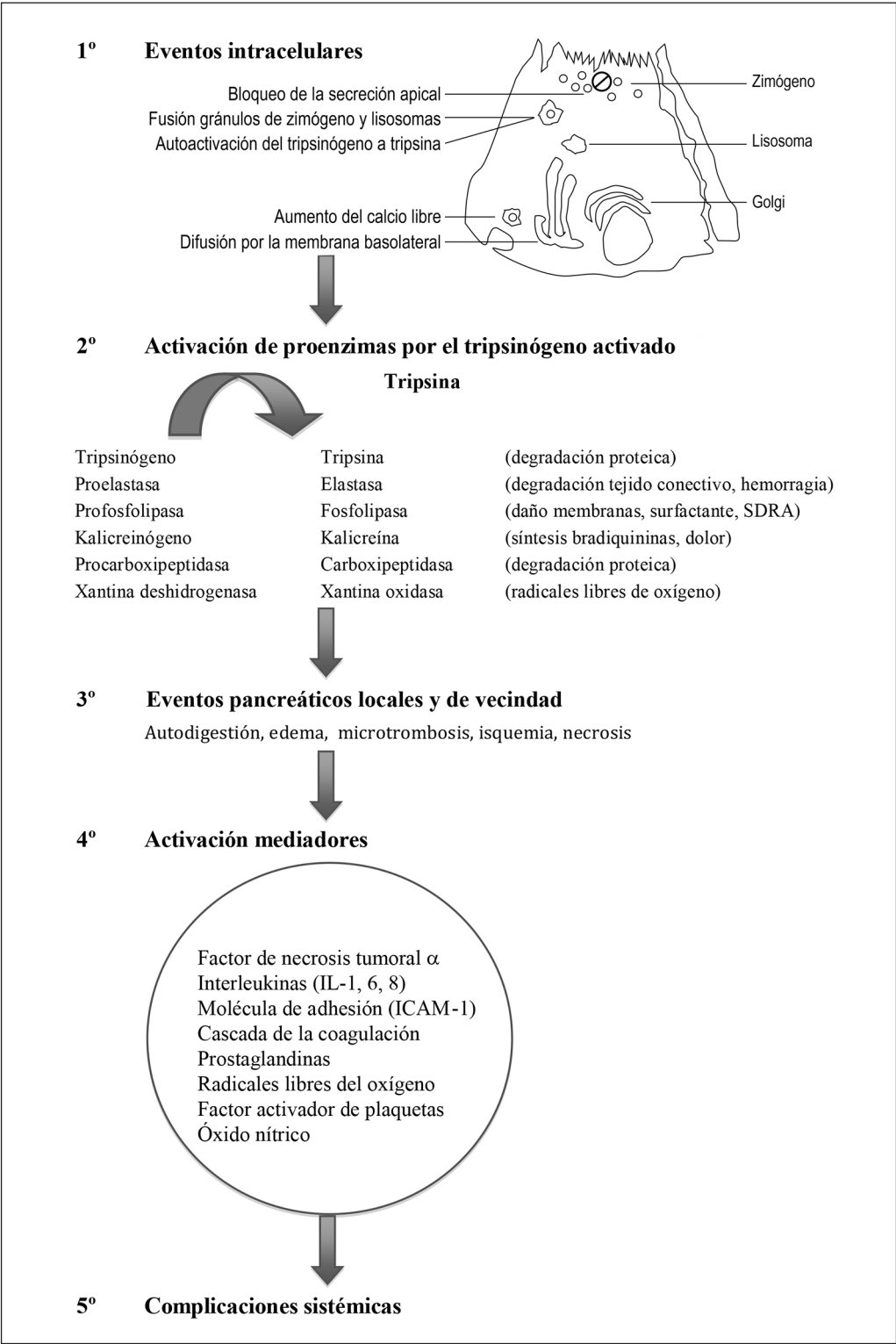


Figura 1. Fisiopatología de la pancreatitis aguda.

de proenzimas que inician el proceso digestivo y las alteraciones locales. La activación de diversos mediadores y mecanismos (inflamación, coagulación, radicales libres, disfunción endotelial) explica los efectos sistémicos y el hallazgo de alteraciones de laboratorio que se asocian a un peor pronóstico, solo algunas de ellas de uso rutinario: leucocitosis, elevación de PCR (proteína C reactiva), trombocitopenia, elevación del Dímero D y fibrinógeno, disminución de los niveles de proteína C activada y antitrombina III, aumento de IL-6, etc. Estas diferentes vías han sido objeto de ensayos clínicos, hasta la fecha con resultados más bien desalentadores (Tabla 3). Otras moléculas se encuentran en fase experimental.

Tabla 2. Experiencias prospectivas en América Latina

País	n / % mujeres	Edad promedio	Causas	Gravedad	Mortalidad
Argentina	854 / 58%	47 años	Biliar 88,2% Alcohol 3,6% Idiopática 3,2%	Leves 83,6%* Graves 16,4%	1,5%
Chile	1.015 / 53,8%	48 años	Biliar 61% Idiopática 16% Alcohol 8,5%	Leves 74%** Moderadamente severas 13% Severas 13%	2,4%
México	605 / 58,5%	40 años	Biliar 66,6% Alcohol 15,9% Hiper-TAG 7,8%	14,3% desarrollan fallas orgánicas	5%

*Definido por Score Ranson-APACHE II. **Criterios Atlanta modificados 2013.

Tabla 3. Intervenciones específicas en el tratamiento de la PA

Fármaco	Mecanismo de acción	Comentarios
Heparina	Actividad antitrombina	- Útil en PA por hipertrigliceridemia - Un RCT en 265 pacientes muestra disminución de morbimortalidad
Proteína C activada recombinante	Antiinflamatorio (↓ IL-6 –TNF) Anticoagulante	- Sin efectos en RCT 32 pacientes
Trombomodulina	Anticoagulante	- Disminuye WON en estudio retrospectivo en 54 pacientes
Lexipafant	Antagonista PAF	- Sin efecto en estudios humanos fase III
Alopurinol N-acetilcisteína	Antioxidantes	- Sin efecto en prevención PA post ERCP ni morbimortalidad
Pentoxifilina	AntiTNF	- En RCT 28 pacientes con PA severa, disminuye ingreso a UCI. No modifica mortalidad
Octreótido	Antisecretor	- Sin beneficio de morbimortalidad en metaanálisis en 720 pacientes
Mesilato de Gabexate	Inhibidor de proteasa	- Metaanálisis sin beneficio claro en prevención pancreatitis post ERCP - Un RCT en 55 niños con PA, disminuye estadía hospitalaria y dolor abdominal
Indometacina Diclofenaco	Antiinflamatorio no esterooidal	- Disminuyen riesgo PA post ERCP

RCT= randomized control trial WON= walled off necrosis. ERCP= colangiopancreatografía endoscópica TNF= factor de necrosis tumoral. PAF= factor activador de plaquetas.

Evaluación de gravedad-complicaciones sistémicas

La clasificación de Atlanta 1992 fue sin duda un gran aporte ya que permitió unificar criterios para efectos clínicos y de investigación, a la vez de sensibilizar respecto a los pacientes que presentan disfunciones orgánicas en su evolución y su necesidad de ingreso a unidades de mayor vigilancia. Sin embargo, en los últimos años, la literatura muestra que esta clasificación mezclaba pacientes de gravedades muy distintas al poner en un mismo grupo a los que presentan disfunciones sistémicas con aquellos que presentan complicaciones locales. Si bien la necrosis pancreática es un factor de gravedad, no es el mayor determinante, siendo la presencia de fallas orgánicas persistentes el principal factor pronóstico de mortalidad y las alteraciones locales el principal determinante de morbilidad y estadía hospitalaria. Las colecciones líquidas agudas o pseudoquistes en general no afectan el pronóstico.

Es por ello que la revisión de Atlanta 2012, define un grupo de moderada gravedad, en el que se incluyen pacientes con falla orgánica transitoria y/o complicaciones locales/sistémicas. Se debe señalar que este grupo aún es heterogéneo y probablemente en el futuro esta clasificación sufra alguna modificación. En efecto, se incluyen en este grupo pacientes portadores de enfermedades crónicas relevantes (insuficiencia cardíaca, renal, cirrosis hepática, etc.) que se descompensan por una PA, lo que no debe confundirse con la aparición de fallas orgánicas secundarias a la PA (Tabla 4). Actualmente, la definición de falla orgánica considera solo los sistemas cardiovascular, respiratorio y renal según el score modificado de Marshall (ver capítulo 25).

Algunos factores aislados que se asocian a un peor pronóstico son: edad > de 70 años, índice de masa corporal > a 30, PCR > 150 mg/dl a las 48 horas de evolución, glicemia > 250 mg/dl, hematocrito > 44% al ingreso, elevación de nitrógeno ureico o creatinina, acidosis metabólica, alteraciones en la radiografía de tórax (infiltrados o derrame), presencia de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

Respecto a las imágenes cabe destacar el índice de severidad en la tomografía computada (CTSI) que combina la clasificación de Balthazar-Ranson con el porcentaje de necrosis y tiene un valor pronóstico similar al puntaje APACHE II y al score BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis). El score EPIC (extrapancreatic inflammation on CT) evalúa la inflamación de las serosas e incluye la presencia de derrame pleural, ascitis y el grado de inflamación retroperitoneal y va de 0 a 7 puntos. Los pacientes con EPIC 0 a 3 tienen 0% de mortalidad en comparación con EPIC 7 que tiene mortalidad de 67%. La ventaja de este score es que no requiere uso de medio de contraste (ver capítulo 25).

Considerando elementos clínicos, de laboratorio e imagenológicos, se han desarrollado varios sistemas de puntuación de gravedad con el fin de identificar a los pacientes en riesgo de tener un curso grave y que se benefician del ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos. En el tiempo, se ha visto que los más complejos tienen un rendimiento similar a los más simples. En general todos tienen una sensibilidad mayor a 70% con un elevado valor predictivo negativo (> 95%), pero adolecen de un bajo valor predictivo positivo (30-50%), es decir, pacientes con puntajes altos suelen tener evolución favorable, lo que se relaciona en parte con la mejoría del pronóstico de la enfermedad. El mensaje al respecto es que ningún sistema de evaluación sustituye el juicio clínico que se obtiene de la evaluación y control estricto del paciente. Los pacientes que se presentan con SIRS persistente (> 48 horas) o evidencias de falla de órgano deben ingresar a Unidades de Intermedio o Intensivo.

Tabla 4. Clasificación de gravedad Atlanta 2012

Leve	Sin disfunciones orgánicas ni complicaciones locales
Moderada	- 1 o + disfunciones orgánicas transitorias - Complicación local - Descompensación de enfermedad crónica
Severa	- 1 o + fallas orgánicas persistentes (> 48 horas) (Marshall modificado > 2)

Debemos destacar el reconocimiento reciente de la hipertensión intraabdominal (HIA) como complicación presente en más del 70% de los pacientes con PA grave. Esta se debe a la presencia de colecciones, íleo, edema visceral y resucitación con fluidos. La HIA empeora el pronóstico y debe tratarse médicamente en forma agresiva poniendo énfasis en el manejo de los balances hídricos y del íleo médico asociado. En una fase más avanzada se puede considerar el drenaje de colecciones pudiendo ser necesaria la laparotomía descompresiva en casos extremos. Se recomienda la medición de la presión intraabdominal en todo paciente con PA grave.

Otras complicaciones sistémicas son el distress respiratorio, shock, insuficiencia renal aguda, hiperglicemia, hipocalcemia, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, hemorragia digestiva.

Respecto al manejo específico de la pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia, se recomienda el uso de heparina e insulina en bomba de infusión continua como activadores de la lipoproteín-lipasa y el inicio de fibratos tan pronto sea posible. En casos severos con triglicéridos > 2.000 mg/dl, se puede considerar el uso de plasmaféresis ya que la toxicidad de los ácidos grasos libres contribuye a acentuar la respuesta inflamatoria y empeora el pronóstico.

A continuación revisaremos en detalle los temas más controversiales y determinantes en el manejo de la PA.

Referencias

- 1.- Valdivieso-Herrera MA, Vargas-Ruiz LO, Arana-Chiang AR, Piscoya A. Situación epidemiológica de la pancreatitis aguda en Latinoamérica y alcances sobre el diagnóstico. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46(2):102-3.
- 2.- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096-101.
- 3.- Ocampo C, Kohan G, Leiro F, Basso S, Gutiérrez S, Perna L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda en la Argentina. Resultados de un estudio prospectivo en 23 centros. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015;45(4):295-302.
- 4.- Berger Z, Tobar E, Baró M, Cordero J, Cruz R, Godoy L, Lara C, et al. Multicenter study on the etiology, severity and clinical outcome of acute pancreatitis in Chile. *Pancreatol* 2017;17:S30-31.
- 5.- González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, García-Compean D, Flores-Rendón AR, Maldonado-Garza HJ, et al. Clinical characteristics of acute pancreatitis in México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(4):167-73.
- 6.- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-15;1416.
- 7.- Bolado F, de-Madaria E. Novel findings in the management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;39 Suppl 1:102-108.
- 8.- Mancilla C, Berger Z. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Acute Pancreatitis. In: Rodrigo L (ed). *Chronic and Acute Pancreatitis*. 1ª ed. Londres: Intech Open; 2015; p. 71-81.
- 9.- Boadas J, Balsells J, Busquets J, Codina-B A, Darnell A, García-Borobia F, et al. Assessment and treatment of acute pancreatitis. Position document of the Catalan Society of Gastroenterology, Catalan Society of Surgery and Catalan Society of the Pancreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(2):82-96.
- 10.- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):612-9.
- 11.- Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2). pii: E354.
- 12.- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81.
- 13.- Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatol*. 2016;16(4):469-76.
- 14.- Vadalà di Prampero SF, Faleschini G, Panic N, Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(12):1415-24.

Pancreatitis Aguda: Uso de fluidos endovenosos-Reanimación inicial

Enrique de Madaria Pascual y Karina Cárdenas-Jaén

La pancreatitis aguda (PA) no tiene un tratamiento específico que haya demostrado mejorar su curso clínico, es por ello que el manejo actual se basa en medidas de soporte. En este contexto, la fluidoterapia (FT) es un pilar básico. A pesar de que la terapia con soluciones endovenosas se utiliza desde 1832, se sabe relativamente poco sobre la relación entre volumen de infusión, composición y efecto sobre la evolución de las diferentes enfermedades agudas. En este capítulo se analizarán las evidencias científicas del efecto de la FT en el curso clínico de la PA.

¿Por qué administrar fluidos?

Dos tercios de las PA tienen un curso leve, cuyo sustrato anatomopatológico es la PA intersticial. En estos casos no hay complicaciones, y el paciente mejora en horas o escasos días. Sin embargo, el tercio restante presenta complicaciones locales (coleciones agudas retroperitoneales, necrosis de la grasa peripancreática y/o pancreática) y/o sistémicas (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y, eventualmente, falla orgánica). La necrosis pancreática, que se asocia a SIRS y falla orgánica, ocurre por un trastorno de la microcirculación de la glándula. Las complicaciones locales implican el acúmulo de líquido en el retroperitoneo, que proviene de un aumento de la permeabilidad vascular y en ocasiones de la extravasación de jugo pancreático. El “secuestro” de fluidos genera un balance hídrico negativo, el paciente pierde fluido del compartimiento intravascular, que pasa a las colecciones. Por otro lado, el sudor en el contexto de la fiebre y taquipnea típicamente asociadas al SIRS aumentan las pérdidas de agua al exterior. Por último, los vómitos y el íleo paralítico contribuyen a una mayor depleción del compartimiento intravascular. En resumen, la pancreatitis con complicaciones se asocia a secuestro de fluidos y mayores pérdidas al exterior.

Hasta 1998 la recomendación de las guías de práctica clínica sobre el manejo de la PA era dar al paciente la FT que precisase, teniendo en cuenta que algunos pacientes tendrían un mayor secuestro de fluidos. En 1998 se publicó un estudio muy sencillo, de casos y controles en el que se describía que los pacientes con PA necrotizante tenían un hematocrito mayor al inicio y a las 24 h que en el caso de PA leve. Los autores hipotetizaron que aquellos pacientes que no reciben suficiente volumen en fases precoces de la PA tienen fenómenos de hemoconcentración que disminuyen el flujo sanguíneo pancreático y ello provoca isquemia tisular y necrosis pancreática; por ello recomendaron una FT agresiva en todo paciente con esta enfermedad para evitar la necrosis y mejorar el curso clínico. A partir de ese año hasta 2013, todas las guías de práctica clínica en PA recomendaron una administración muy vigorosa de fluidos de forma universal, aunque sin una definición aceptada de esa FT agresiva. Otros estudios mostraron que pacientes con aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) tienen una mayor mortalidad; nuevamente se concluyó que una administración mayor de fluidos evita el deterioro de la función renal mejorando el pronóstico. Sin embargo, no existen estudios prospectivos, ni mucho menos ensayos clínicos, que demuestren que una administración agresiva de fluidos a todo paciente con PA mejora el pronóstico. De hecho, dos ensayos clínicos aleatorizados de origen asiático sugieren que una FT muy agresiva puede ser deletérea en la PA grave. El aporte excesivo de volumen se puede asociar a edema de pulmón y a síndrome compartimental abdominal, ambos asociados a disfunción orgánica.

¿Cómo se puede integrar los hallazgos de estudios clásicos y los más nuevos?

Una PA leve, al no tener complicaciones, tiene un bajo secuestro de fluidos, y por ello, no tiene hemoconcentración ni aumento de BUN y sus necesidades de fluidos no distan mucho de una persona sana en régimen cero. Los pacientes con complicaciones locales y/o sistémicas, sin embargo, pueden tener un importante secuestro y aumento de pérdidas al exterior, por lo que disminuye el volumen intravascular, con la consecuente hemoconcentración y aumento de BUN, que en realidad no son causa de las complicaciones, sino consecuencia: marcadores de secuestro y de necesidad de más fluidos. Este modelo se ha llamado “modelo dinámico de fluidoterapia en pancreatitis aguda”. Con todo ello, la evidencia actual apunta a que hay que aportar a los pacientes con PA una FT ajustada a sus necesidades: evitar las consecuencias de la hipovolemia (hipotensión, mala oxigenación tisular, falla renal, acidosis) sin exponer al paciente a una sobrecarga de líquidos innecesaria. La relación entre administración agresiva precoz de fluidos y la prevención de la necrosis pancreática no está demostrada (Figura 1).

Monitorización de la fluidoterapia

No se ha demostrado científicamente que ningún método de monitorización mejore el curso clínico de la PA, por lo que debemos basarnos en la experiencia clínica y en el sentido común.

Parámetros clínicos

Probablemente el parámetro más útil para guiar la FT es la diuresis. La experiencia clínica nos muestra que es el primer parámetro en alterarse en pacientes con un importante secuestro de fluidos. Es por ello que es de gran importancia monitorizar la diuresis durante los primeros días de ingreso. Los pacientes con taquicardia y/o hipotensión tienen alteraciones hemodinámicas fruto de hipovolemia, o bien por respuesta inflamatoria sistémica, y se benefician de FT generosa. La hipotensión rebelde a FT agresiva requiere drogas vasoactivas una vez repuesto el volumen intravascular; esta situación es especialmente peligrosa, y es consecuencia de la disminución de las resistencias periféricas arteriales en el contexto de una producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias. Los signos de deshidratación (sequedad mucosa, signo del pliegue, sed intensa) indican también la necesidad de FT extra.

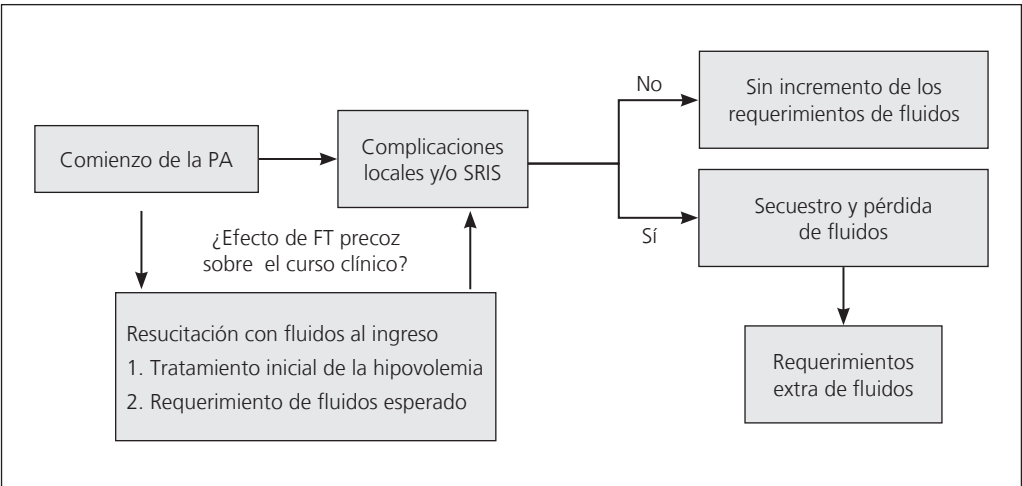


Figura 1. Modelo dinámico de fluidoterapia en pancreatitis aguda.

Es importante valorar diariamente la presencia de signos de sobrecarga de fluidos: crepitantes pulmonares, disnea, ingurgitación yugular y edema. No es frecuente en nuestra experiencia el edema de pulmón en pacientes sin patología cardíaca previa.

Parámetros analíticos

La presencia de una elevación en el hematocrito ($> 44\%$), BUN ($> 20\text{-}25\text{ mg/dL}$) o creatinina suele asociarse a hipovolemia y por ello son marcadores de necesidad de FT extra. El BUN y la creatinina indican inicio de falla orgánica y su corrección es de gran importancia. Un estudio valoró si un estricto protocolo de FT basado en los niveles plasmáticos de BUN se asociaba a mejor evolución que el manejo a criterio del médico responsable del paciente; el estudio fue negativo. El lactato es marcador de isquemia tisular, su elevación es preocupante en una pancreatitis moderada a grave.

Monitorización invasiva

La monitorización invasiva solo debe plantearse en el caso de pacientes inestables en los que hay dudas sobre la relación beneficio-riesgo de administrar FT agresiva. La medición de la presión venosa central o el cateterismo de Swan-Ganz en la monitorización de la FT de enfermedades agudas es actualmente discutible. Se ha descrito que la monitorización de la variación del volumen de eyección cardíaco (medido por termodilución, o por pruebas de imagen) o de la presión del pulso arterial tras una carga de fluidos o elevación de las piernas sería útil para saber si el paciente precisa más fluidos o requiere drogas vasoactivas, sin embargo, no hay estudios en PA que demuestren que dichas técnicas mejoren el curso clínico de la enfermedad, y en cualquier caso solo se utilizan en enfermos muy graves en el contexto de una Unidad de Cuidados Intensivos.

¿Qué tipo de fluidos se asocian a una mejor evolución?

Los cristaloides son soluciones usadas en FT con solutos iónicos y no iónicos de baja masa molecular. El suero fisiológico (SF) es el cristaloides probablemente más utilizado en el mundo. En contraposición al SF, existen varias soluciones denominadas "equilibradas" (balanced solutions) más similares al plasma en su composición, tanto en concentración de solutos como en pH; la más usada es el Ringer Lactato (RL). Se ha descrito que el SF se asocia a una mayor incidencia de falla renal, disfunción inmune, morbilidad y mortalidad en pacientes sépticos y a mayor morbilidad en pacientes quirúrgicos en comparación con las soluciones equilibradas. Aunque los efectos adversos del SF se han atribuido clásicamente al desarrollo de acidosis hiperclorémica (evitada con el RL al metabolizarse el lactato a bicarbonato en el hígado), hay evidencias de que el lactato de algunas soluciones equilibradas podría tener un efecto antiinflamatorio directo.

Un estudio aleatorizado abierto sugirió que el uso de RL tiene un efecto antiinflamatorio en la PA. Nuestro grupo ha realizado recientemente un ensayo clínico aleatorizado triple ciego que confirma dichos resultados: el RL se asocia a menores niveles de proteína C reactiva en PA en comparación con el SF. En futuros estudios se deberá comprobar si ese efecto se traduce en un mejor curso clínico. Se puede asociar suero glucosado al RL o SF para administrar energía durante el período de ayunas, pero no se ha demostrado que esto tenga ventajas frente a cristaloides solos, en ausencia de hipoglucemia o cetoacidosis por alcohol o ayuno.

Se ha planteado si el uso de soluciones coloides, utilizadas con frecuencia en las Unidades de Cuidados Intensivos, podría aportar algún beneficio al tratamiento de la PA, al lograr un incremento de la presión oncótica y atraer una mayor cantidad de fluidos al compartimento intravascular. En este contexto se realizó un estudio que aleatorizaba a los pacientes a una fluidoterapia con RL asociado a un coloide (hidroxietil-almidón) frente a RL solo. En el estudio se describió que se producía un descenso de la presión intraabdominal en los pacientes aleatorizados a la administración de coloide. Sin embargo, estudios recientes apuntan a que los coloides podrían empeorar la función renal, generar

situaciones de anafilaxia e inmunización frente a elementos sanguíneos y aumentar la mortalidad en pacientes con sepsis grave. Por lo anterior, no podemos recomendar de forma clara el uso de coloides en enfermedades agudas como la pancreatitis.

Visión de conjunto

Ante un paciente con PA debemos hacer una valoración inicial que nos indique dos puntos importantes: 1) si el paciente está grave o tiene predicción de gravedad (un paciente grave precisará más fluidos) y 2) si tiene actualmente hipovolemia. Para ello valoraremos signos de inflamación (frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura), hipovolemia (sequedad de mucosas, signo del pliegue, sed, hipotensión) y saturación de oxígeno (indica oxigenación periférica). En la analítica valoraremos creatinina, BUN, hematocrito y la presencia de leucocitosis. En pacientes sin signos de hipovolemia, estables, sin predicción de gravedad y con analítica normal podemos administrar un volumen de fluidos conservador (2,5 a 4 L en 24 h según características del paciente, en nuestra unidad en general utilizamos 2 a 3 L diarios en total), siendo agresivos en caso contrario. Tras esa valoración inicial hay que monitorizar las constantes vitales, siendo muy importante una diuresis $> 0,5-1$ ml/kg/h (solo es precisa la medición horaria en pacientes más graves, en caso contrario se debe valorar cada 8 horas) y repetir la analítica en 8 horas en casos más graves y en 12-24 horas en los más leves. Una disminución de la diuresis y/o un aumento del hematocrito, BUN o creatinina indica secuestro de fluidos y necesidad de FT más vigorosa. En nuestra unidad administramos bolus de 500 a 1.000 ml de cristaloides (RL) en 30-60 minutos hasta la mejoría de la situación, y en los casos con mayor secuestro aumentamos la velocidad de infusión diaria. En caso de hipotensión rebelde a FT vigorosa hay que iniciar drogas vasoactivas y trasladar al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos.

El cristaloides más recomendado en la actualidad es el Ringer Lactato. Las guías de práctica clínica para el manejo de PA de la IAP/APA proponen un algoritmo de manejo de la FT muy interesante basado en “metas” (goals) (Figura 2).

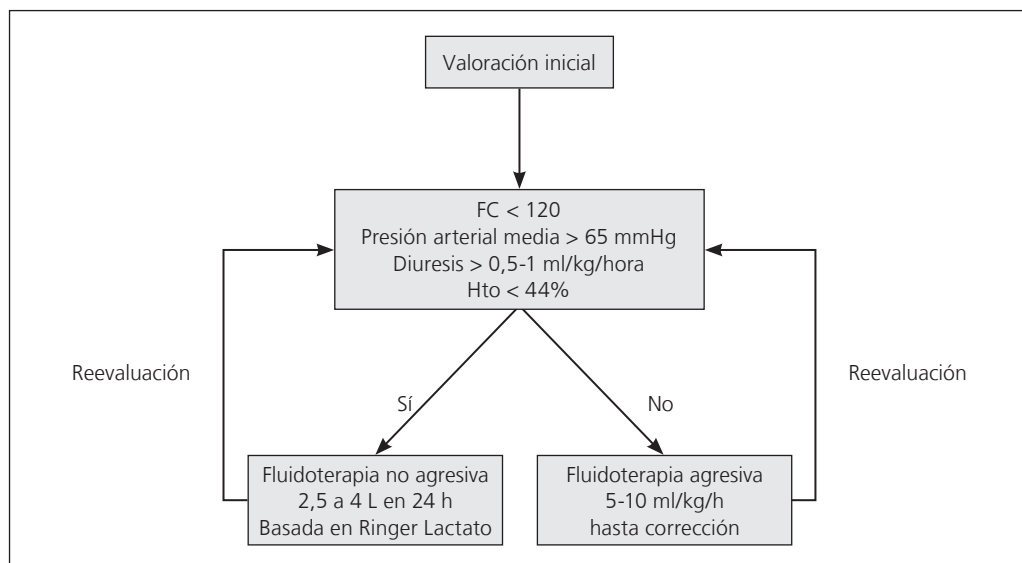


Figura 2. Fluidoterapia en pancreatitis aguda según la guía de práctica clínica de la IAP/APA (adaptado, Pancreatology 2013).

Referencias

- 1.- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2130-4.
- 2.- Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid Therapy in Acute Pancreatitis. Anybody's Guess. *Annals of Surgery* 2013;257:182-8.
- 3.- De-Madaria E. Fluid therapy in acute pancreatitis e Aggressive or adequate? Time for Reappraisal. *Pancreatology* 2014;14:433-5.
- 4.- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:1-15.
- 5.- De-Madaria E, Martínez J, Pérez-Mateo M. Letters to the editor: The Dynamic Nature of Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:95-6.
- 6.- De-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Wu BU, Rey-Riveiro M, Acevedo-Piedra NG, et al. Early Factors Associated With Fluid Sequestration and Outcomes of Patients With Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:997-1002.
- 7.- De-Madaria E. Fluidoterapia en la pancreatitis aguda. *Gastroenterología y Hepatología* 2013;36(10):631-40.
- 8.- Mao E, Tang Y, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chinese Medical Journal* 2009;122(2):169-73.
- 9.- Mao E, Fei J, Peng Y, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chinese Medical Journal* 2010;123(13):1639-44.
- 10.- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:710-7.
- 11.- Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40:1220-25.

Nutrición en pancreatitis aguda: vías y composición

Karin Papapietro Vallejo

Racionalidad del soporte nutricional en pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda (PA) se caracteriza por dolor abdominal y vómitos que impiden la normal alimentación. En los casos leves se prescribe ayuno hasta el cese de los vómitos, momento en que se realimenta al paciente en forma progresiva con una dieta baja en grasa. En los cuadros de pancreatitis aguda grave (PAG) caracterizados por una alta tasa de complicaciones y mortalidad, la intervención nutricional es parte importante del tratamiento y puede modificar la evolución de la enfermedad. Se ha demostrado que los pacientes con PAG que reciben nutrición enteral (NE) dentro de las primeras 24 a 48 horas de hospitalización tienen mejor evolución que aquellos que la reciben más tardíamente y los que se mantienen en ayuno digestivo prolongado.

En el pasado, en PAG se indicaba ayuno digestivo prolongado para evitar estimular el páncreas y agravar la enfermedad “reactivando” la pancreatitis. Sin embargo, estudios experimentales y humanos han mostrado que durante la PAG la síntesis y la secreción de enzimas se encuentran significativamente disminuidas y no responden a la estimulación. En la actualidad, en cambio, se recomienda iniciar nutrición vía digestiva dentro de las primeras 48 horas de evolución si es posible para preservar la integridad de la mucosa intestinal, prevenir la translocación bacteriana y estimular la producción de incretinas y otros péptidos intestinales que participan en modular la respuesta inflamatoria sistémica (Figura 1).

En pacientes con PAG, Sun et al., encontró en el grupo que inició NE precoz un menor porcentaje de linfocitos T helper CD4+ y menores niveles de PCR en comparación con aquellos que iniciaron NE tardíamente. Además, en este último grupo, hubo significativamente más falla multiorgánica e infección pancreática.

Requerimientos nutricionales

En PAG, el metabolismo es variable por lo que el aporte de calorías debiera basarse en el uso de calorimetría indirecta. En caso de no contar con calorímetro, se recomienda aportar entre 20 a 30 Cal/K/día y en pacientes obesos reducir el aporte diario entre 14 a 22 Cal/kg de peso real. El aporte proteico recomendado es 1,5 a 2 g/kg/día y se debe ajustar realizando balance nitrogenado dos veces por semana para intentar compensar el hipercatabolismo. Los pacientes también deben recibir micronutrientes (vitaminas y minerales) en dosis que se deben adecuar a la situación clínica, por ejemplo, pacientes con diarrea, fístula o fiebre prolongada requieren aumento en el aporte de zinc.

El aporte nutricional insuficiente conduce a balance negativo de energía y proteínas, que en el contexto de esta enfermedad hipercatabólica, rápidamente causa o agrava la desnutrición, lo que aumenta la mortalidad del paciente grave.

Vías de soporte nutricional

Nutrición enteral

Los pacientes que cursan un cuadro leve habitualmente pueden ser realimentados precozmente por vía oral, con una dieta sólida baja en grasas. En PAG la forma más frecuente de alimentación digestiva es la NE que puede ser administrada por sonda nasogástrica, transpilórica nasoyeyunal (SNY)

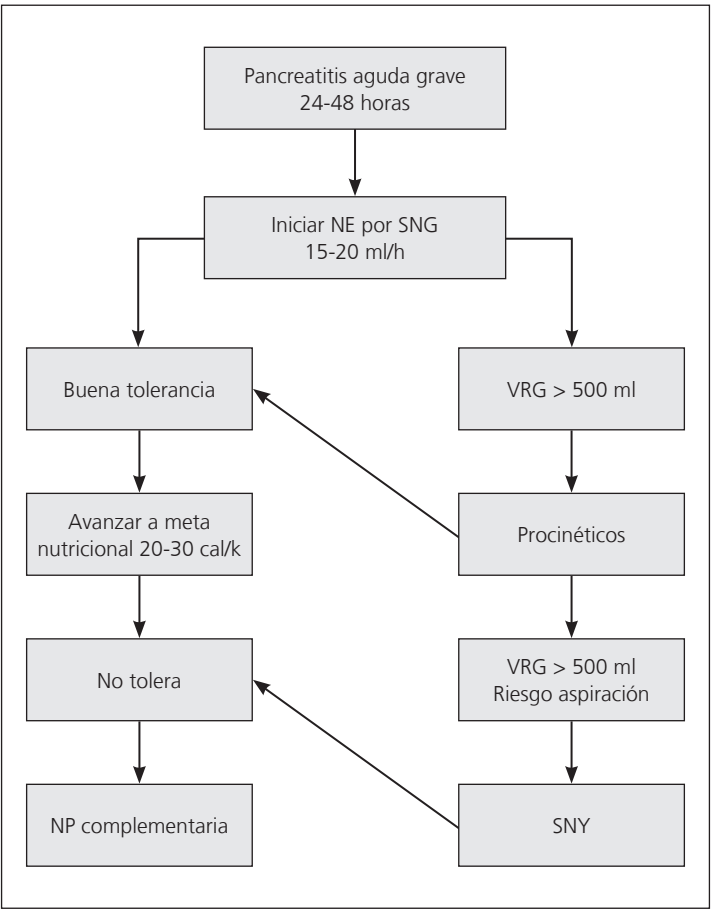


Figura 1. Algoritmo de manejo nutricional en PAG. VRG = volumen de residuo gástrico en una medición. SNG = sonda nasogástrica. SNY = sonda nasoyeyunal. NP = nutrición parenteral.

o excepcionalmente yeyunostomía. En algunos casos también es posible la vía oral pero habitualmente la condición general del paciente grave (sedación, intubación, etc.) limita esta opción.

Cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable se puede iniciar la NE en infusión continua con baja velocidad (15-20 ml/h). La monitorización de los niveles sanguíneos de las enzimas pancreáticas, amilasa y lipasa, no se considera de utilidad para limitar el uso de la nutrición vía digestiva. El inicio de NE utilizando sonda nasogástrica ha demostrado ser seguro y está recomendado en las guías actuales de soporte nutricional del paciente con PAG. Posteriormente, el volumen de la NE puede incrementarse progresivamente en 3 a 4 días para completar el aporte individual del paciente. La SNY se prefiere en los casos que mantienen elevado residuo gástrico (≥ 500 cc en una medición) o algún otro factor de riesgo de aspiración bronquial. También, cuando existe compresión extrínseca del estómago (aumento de volumen pancreático o pseudoquiste), la sonda postpilórica (SNY) facilita el progreso para aportar mayores volúmenes de NE.

La composición de las formulas poliméricas o estándar para NE es apropiada. Aunque algunos estudios muestran que las fórmulas especializadas para NE que son suplementadas con inmunonutrientes como arginina, glutamina y aceites omega 3 pueden disminuir las complicaciones infecciosas, aún no se cuenta con evidencia científica suficiente para recomendar el uso rutinario de fórmulas inmunomoduladoras en reemplazo de las fórmulas estándar. También la suplementación con probióticos se postuló para mejorar la microbiota intestinal en pacientes con PAG. En un estudio en que se usaron

varias cepas de probióticos, comparando con placebo, se reportó mayor incidencia de complicaciones infecciosas y mortalidad en el grupo tratado con probióticos en quienes también se observó una alta frecuencia de isquemia intestinal y perforación. En otro ensayo clínico utilizando 2 cepas diferentes (*Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecium*), el grupo intervenido tuvo menos complicaciones infecciosas y estaba en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda el uso de probióticos en pacientes con PAG.

Estudios en pacientes con PAG comparando nutrición parenteral (NP) *versus* NE iniciada precozmente, muestran que los pacientes tratados con NE desarrollan significativamente menos complicaciones infecciosas, falla multiorgánica y su permanencia en las unidades intensivas es más corta. Sin embargo, la PAG es catabolizante, produce desnutrición y por tanto requiere de un alto aporte de proteínas y de calorías en cantidad suficiente para soportar el estrés metabólico impuesto por la enfermedad.

Aunque la vía digestiva es de primera elección para mantener la funcionalidad del epitelio intestinal, en PAG, la progresión en la cantidad de fórmula enteral requerida para lograr un aporte de nutrientes suficiente acorde con los requerimientos del paciente, suele ser lenta y muchas veces imposible de completar por factores como alto residuo gástrico que no responde al uso de procinéticos, íleo o diarrea. Es en estos casos en que el equipo multidisciplinario debe considerar el uso de alimentación parenteral complementaria.

Nutrición parenteral

En caso de no poder progresar efectivamente con la NE para lograr un aporte nutricional acorde a los requerimientos del paciente, se recomienda adicionar NP complementaria sin demorar la decisión por más de 7 días, manteniendo la precaución de limitar el aporte de calorías de la NP que no debe superar el 80% de los requerimientos, con el fin de evitar complicaciones metabólicas. La NP complementaria tiene como objetivo prevenir o corregir el déficit nutricional acumulado y optimizar el aporte proteico. La complejidad metabólica y la insulinoresistencia asociada al proceso inflamatorio disminuyen la capacidad de oxidar la glucosa a nivel hepático, generando hiperglicemia en algunos casos, la que debe ser controlada con insulina exógena para mantener niveles glicémicos entre 140 y 180 mg/dl.

El uso de lípidos en NP no estimula a la secreción pancreática, pero se debe evitar su uso cuando la PAG está asociada a hipertrigliceridemia. Aun en pancreatitis no ocasionadas por hipertrigliceridemia, estudios muestran que niveles altos de triglicéridos se asocian a mayores disfunciones orgánicas. La misma respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad es capaz de elevar los triglicéridos, por lo que se recomienda no superar el aporte de 1,5 g/kg/día de lípidos y controlar periódicamente los niveles de triglicéridos en sangre. El aporte de lípidos en nutrición parenteral se puede iniciar con triglicéridos idealmente normales hasta 400 mg/dl, con controles periódicos a fin de mantener niveles en rango normal o mínimamente elevados y ajustando los aportes para evitar sobrepasar los 500 mg/dl.

La NP debe incluir diariamente vitaminas y minerales en dosis de uso habitual en clínica y aunque en los pacientes graves disminuyen los niveles de antioxidantes como vitamina C, selenio y otros, no hay evidencia científica que justifique el uso de macro dosis de antioxidantes en PAG.

La monitorización metabólica es de especial relevancia cuando se utilizan bolsas de nutrición parenteral del tipo "listo para usar" o "prellenadas" ya que su composición estandarizada de nutrientes puede exceder la capacidad del paciente para metabolizar su contenido. Este tipo de bolsas para NP, además, necesitan ser complementadas externamente con vitaminas que no están incluidos en la mezcla.

Algunos nutrientes especiales, como por ejemplo la glutamina que es un aminoácido clave para muchos procesos metabólicos y sustrato preferente para el sistema inmunológico, se encuentran deficientes en el paciente crítico. En estudios aleatorios controlados, aportando glutamina vía parenteral a pacientes con PAG se observó una disminución significativa de las complicaciones. Dado que las

mezclas de aminoácidos no incluyen glutamina por razones de estabilidad bioquímica, se recomienda en pacientes con NP exclusiva complementar con 0,3 g/kg/día de L-glutamina.

La NP debe administrarse a través de un lumen exclusivo del acceso venoso y debe ser retirada cuando el paciente logra mejorar la tolerancia digestiva y recibe al menos un 60% de su requerimiento nutricional por esta vía.

En conclusión, el soporte nutricional del paciente con PAG no es un mero aporte de calorías y proteínas. A la luz del conocimiento actual, debe ser entendido como una intervención terapéutica que participa en forma importante en la modulación de la respuesta inflamatoria y probablemente a través de este mecanismo puede cambiar la evolución y el pronóstico de estos pacientes. Cuando es posible, debe ser iniciado precozmente por la vía digestiva, además, implementar estrategias para lograr un aporte de nutrientes suficiente para las necesidades de cada paciente incluyendo la NP complementaria en casos necesarios y una adecuada monitorización para prevenir complicaciones.

Referencias

- 1.- Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19:917-22.
- 2.- Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR, International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012; 36:284-91.
- 3.- Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *Pancreas Clinical Nutrition* 2009; 28:428-35.
- 4.- Papapietro K, Marin M, Díaz E, Watkins G, Berger Z, Rappoport J. Digestive refeeding in acute pancreatitis. When and how? *Rev Med Chile* 2001;129:391-6.
- 5.- Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010605.
- 6.- Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013;183:592-7.
- 7.- Al-Omran Mohammed, AlBalawi Zaina H, Tashkandi Mariam F, Al-Ansary Lubna A. Enteral *versus* parenteral nutrition for acute pancreatitis *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 02, 2011.
- 8.- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
- 9.- Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of Glutamine-Enriched Nutrition Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *JPEN* 2016;40:83-94.

Uso de antimicrobianos en pancreatitis aguda

Alberto Fica Cubillos

Aproximadamente un 15% de los cuadros de pancreatitis aguda evoluciona con pancreatitis necrotizante y cerca de un 30 a 70% de estos casos desarrollan infección del foco necrótico. La pancreatitis necrotizante, especialmente con infección, se asocia a una morbilidad prolongada, falla multiorgánica, mortalidad significativa y es el principal determinante del uso de antimicrobianos en estos pacientes.

Los antimicrobianos pueden ser utilizados en los pacientes con pancreatitis aguda en 4 escenarios diferentes, los que serán revisados en este capítulo junto a la evidencia que respalda su uso. Estos escenarios incluyen: a) profilaxis antibiótica, b) tratamiento de la pancreatitis necrotizante infectada o sospecha de ella, c) tratamiento de complicaciones nosocomiales extrapancreáticas y d) manejo de patología biliar concomitante (colecistitis aguda, colangitis). En todos estos escenarios, los antimicrobianos forman parte de un enfoque integral que incluye evaluación por un equipo multidisciplinario, monitorización clínica e imagenológica, terapia de soporte (manejo del shock, falla respiratoria, nutrición) y drenaje de colecciones organizadas (por radiología intervencional, procedimientos endoscópicos o quirúrgicos).

Uso en profilaxis antimicrobiana

El propósito de esta estrategia histórica, fue disminuir la mortalidad o complicaciones de aquellos pacientes con pancreatitis necrotizante, evitando su evolución a la etapa infectada y falla multiorgánica. Lamentablemente, varios estudios randomizados que utilizaron quinolonas con o sin metronidazol o carbapenémicos, no lograron demostrar un efecto favorable en la mortalidad al igual que diferentes metaanálisis. No se considera actualmente, que el uso profiláctico de antimicrobianos esté respaldado por la evidencia médica publicada y se desaconseja su uso. Además, tal estrategia favorece la selección y emergencia de resistencia antibiótica que complica posteriormente el manejo y pronóstico de las complicaciones infecciosas, aumentando la probabilidad de terapias empíricas inapropiadas.

Tratamiento antimicrobiano en pancreatitis necrotizante infectada o con sospecha de infección

El reconocimiento de una pancreatitis necrotizante infectada puede efectuarse por tomografía computada (TAC) mediante la presencia de burbujas de aire en las colecciones, por un cultivo positivo obtenido mediante diferentes métodos (punción diagnóstica, drenaje percutáneo o cirugía), o por un cuadro séptico sin otro foco evidente (fiebre, leucocitosis, PCR aumentada, falla orgánica o aumento de las necesidades de soporte respiratorio, cardiovascular o renal). Cada uno de estos enfoques tiene > 80% de sensibilidad para detectar casos de infección pancreática.

Los tratamientos antibióticos basados en información obtenida por punción, no disminuyen la mortalidad respecto a los tratamientos empíricos en pacientes con clínica de sepsis o por burbujas en la tomografía. Sin embargo, permiten un uso racional de antimicrobianos a través de la reducción o ampliación del espectro inicial y posiblemente tengan alguna influencia para limitar la emergencia de resistencia antibiótica.

La microbiología de la pancreatitis necrotizante infectada es diversa, polimicrobiana en cerca de un 40%, con presencia de levaduras en aproximadamente uno de cada 5 a 10 casos y de anaerobios en frecuencia variable. Las enterobacterias y enterococos son las especies predominantes. Estos datos

refuerzan la necesidad de contar con información microbiológica precisa mediante punción o drenajes, para lograr una cobertura adecuada. Sin embargo, en la práctica no siempre es posible el estudio microbiológico sea porque la respuesta al esquema empírico inicial es adecuada o por dificultades de acceso a recursos intervencionales. De esta manera, una fracción de los pacientes puede ser manejado sin información microbiológica local pero esta se hace más necesaria en la medida que se utilizan esquemas de segunda o tercera línea y especialmente si no hay una respuesta clínica apropiada. Se debe tener en perspectiva, que el no contar con información microbiológica contribuye a su vez a la emergencia de resistencia antibiótica y encarece los costos. Así, empirismo e intervencionismo deben ser balanceados apropiadamente.

La emergencia de especies y cepas resistentes con diferentes mecanismos de resistencia tales como betalactamasas de espectro extendido (BLEE), hiperproducción de betalactamasas del grupo C, carbapenemasas, mutación de porinas, enterococos resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, ha complicado la selección de los esquemas terapéuticos iniciales en pacientes con sospecha de necrosis infectada debido a la incertidumbre sobre su presencia, especialmente en pacientes con largas estadías y uso previo de antimicrobianos. A su vez, el uso previo de estos compuestos, es el mejor predictor de infecciones fúngicas intraabdominales en estos pacientes.

La selección de él o los compuestos a utilizar en pacientes con pancreatitis necrotizante infectada va a depender de los datos microbiológicos obtenidos, información epidemiológica local o del lugar de origen del traslado, de la duración de la hospitalización, focos extrapancreáticos concomitantes, función renal y hepática, factores farmacodinámicos y farmacocinéticos y posibles interacciones o contraindicaciones para ciertas moléculas. No existen estudios comparativos entre diferentes esquemas antibióticos en pacientes afectados por pancreatitis necrotizante infectada y la selección de un compuesto u otro queda a decisión del equipo tratante. En evaluaciones multicéntricas, los esquemas han sido diversos y en menos de la mitad de los casos están basados en cultivos y su sensibilidad. Diferentes compuestos pueden ser usados en forma empírica inicial con ventajas y desventajas para el manejo de la necrosis pancreática infectada pero su continuación debe ser ajustada al resultado de los cultivos obtenidos si estos están disponibles. Algunos de estos perfiles se comentan en la Tabla 1 para antibióticos y en la Tabla 2 para los compuestos antifúngicos.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de algunos antibióticos en el manejo empírico inicial de necrosis pancreática infectada en espera de resultados de cultivos

Esquema terapéutico posible	Ventajas	Desventajas
Ceftriaxona*	Aplicable en pacientes sin sospecha de infección por bacterias resistentes (días iniciales), no requiere ajustes en falla renal o hepática, económico y escalable en dosis lo que permite mejorar difusión hacia abscesos y colecciones y mantener concentraciones plasmáticas en pacientes con expansión del volumen extracelular	Ceftriaxona no tiene cobertura sobre enterobacterias resistentes (BLEE, hiperproductoras o con carbapenemasas), tiene alta unión a proteínas y no penetra bien en colecciones por su naturaleza hidrofílica. Facilita selección de enterobacterias con BLEE
Ciprofloxacino*	Aplicable en pacientes sin sospecha de infección por bacterias resistentes (días iniciales). Su naturaleza lipofílica facilita la penetración a tejidos y colecciones. Alcanza concentración terapéutica aun en vía biliar obstruida. Cobertura paralela sobre enterococos. Dosis escalable	Las cepas de <i>E. Coli</i> presentan basalmente un 20% de resistencia a quinolonas en Chile lo que genera incertidumbre en su elección inicial. Los porcentajes de resistencia aumentan con la estadía hospitalaria y uso previo de antibióticos, no siendo posible su selección más allá de la primera semana

Esquema terapéutico posible	Ventajas	Desventajas
Piperacilina-tazobactam	Aplicable en casos con bacterias resistentes por BLEE (<i>E. coli</i> más que <i>K. pneumoniae</i>) lo que permite su uso en infecciones varios días después del ingreso. Puede ser usado en infusiones prolongadas facilitando mejores concentraciones plasmáticas, difusión a colecciones y abscesos y un mayor efecto bactericida. Cobertura paralela sobre anaerobios y enterococo no resistente a vancomicina	Escasa cobertura sobre cepas <i>K. pneumoniae</i> productoras de BLEE, cepas hiperproductoras de AmpC y bacilos gram-negativos con carbapenemasas por lo que su aplicación en pacientes con largas estadías y manipulación antibiótica previa es poco prudente. Requiere ajuste de dosis en falla renal
Carbapenémicos	Útil en casos con sospecha de infección con bacterias con diferentes mecanismos de resistencia como BLEE e hiperproducción de AmpC. Por ello, se utiliza en pacientes con esquemas previos y alta sospecha de resistencia. Meropenem puede ser usado en infusiones prolongadas facilitando mejores concentraciones plasmáticas, difusión a colecciones y abscesos y un mayor efecto bactericida. Cobertura paralela sobre anaerobios	Cobertura variable sobre enterococo no resistente a vancomicina. Sin cobertura sobre cepas productoras de carbapenemasas o con <i>P. aeruginosa</i> con mutación de porinas. Requiere ajuste de dosis en falla renal
Colistin	Compuesto reservado para el manejo de infecciones por bacterias resistentes a los compuestos indicados más arriba (última línea)	Solo cobertura sobre bacilos gram-negativos. No cubre cepas de <i>Providencia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Burkholderia</i> y <i>Serratia</i> . Riesgo de neuro y nefrotoxicidad. Requiere ajuste en casos de falla renal
Tigeciclina	Amplio espectro incluyendo <i>S. aureus</i> resistente a cloxacilina, enterococo resistente a vancomicina, enterobacterias resistentes y anaerobios	No tiene actividad sobre <i>Pseudomonas</i> y <i>Proteus</i> , no logra concentraciones plasmáticas ni urinarias y tiene alto porcentaje de efectos adversos gastrointestinales ($\geq 30\%$) que aumentan con la dosis
Vancomicina	Aplicable en casos con infección por cepas de <i>S. aureus</i> resistente a cloxacilina	Solo espectro sobre bacterias gram-positivas. Requiere ajustes en falla renal y medición de niveles plasmáticos para estimar dosis. Mala penetración a colecciones y abscesos
Linezolid	Habitualmente indicado en infecciones por enterococo resistente a vancomicina (ERV). Buena penetración a tejidos y colecciones. Administración enteral o endovenosa	Solo espectro sobre bacterias gram-positivas Alto costo respecto a vancomicina

*Habitualmente con metronidazol. AmpC = betalactamasas tipo AmpC.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de algunos antifúngicos en el manejo empírico inicial de necrosis pancreática infectada en espera de resultados de cultivos

Esquema terapéutico posible	Ventajas	Desventajas
Fluconazol	Espectro sobre la mayor parte de Cándidas involucradas. Penetración ubicua en tejidos. Administración enteral o endovenosa	Actividad limitada o sin actividad sobre <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> y <i>C. tropicalis</i> . Requiere ajuste en falla renal y su uso está limitado en falla hepática
Equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina)	Espectro sobre todas las especies de Cándida, incluyendo las especies problemáticas para fluconazol. No requieren ajustes en falla renal y anidulafungina no lo requiere en falla hepática.	No logran concentraciones urinarias. Mayor costo que fluconazol. Solo administración endovenosa.
Anfotericina B	En desuso por existencia de compuestos de igual eficacia y mayor seguridad. Permite concentraciones urinarias	Nefrotoxicidad, reacciones sistémicas durante la administración

Penetración de diferentes antimicrobianos en el tejido o fluido pancreático

Diferentes compuestos han sido evaluados en su capacidad para penetrar al tejido o fluido pancreático y han permitido generar un rango de antimicrobianos con penetración adecuada respecto a la concentración inhibitoria mínima (CIM) requerida para diferentes especies bacterianas o levaduras, o concentraciones subóptimas o inadecuadas. Lamentablemente, no hay información disponible para todas las moléculas. Los antimicrobianos con una concentración adecuada corresponden a las quinolonas, metronidazol, algunas cefalosporinas de 3ª o 4ª generación como ceftriaxona, ceftazidima o cefepime, carbapenémicos, cloranfenicol, clindamicina, cotrimoxazol y fluconazol. Los de penetración subóptima o inadecuada incluyen a la cefotaxima (3ª generación), cefoxitina (2ª generación con espectro antianaerobio), aminoglucósidos y ampicilina. Finalmente, hay resultados contradictorios respecto a piperacilina. Que la penetración sea adecuada para una variedad de compuestos como metronidazol, quinolonas y cotrimoxazol, no es de extrañar por su naturaleza lipofílica. En contraste, la mala penetración de los aminoglucósidos es predecible por su carácter hidrofílico y el gran tamaño de estas moléculas con una baja difusión a través de membranas.

Sin embargo, el lector debe ser advertido que la concentración a nivel local no es el único factor a considerar en el tratamiento de pacientes con necrosis pancreática infectada y que como vimos depende en parte de la naturaleza hidrofílica o lipofílica del compuesto. Otros factores a considerar son la CIM del agente (a mayor CIM más dificultades), la tolerancia de la cepa a algunos antibióticos que se refiere a la capacidad de una cepa para sobrevivir a un compuesto bactericida que actúa solo con un efecto bacteriostático (muy propio de enterococo frente a ampicilina o piperacilina) y la presencia de necrosis. En este último caso, la replicación bacteriana es más lenta por el estrés nutricional con menor síntesis de péptidoglicano y disminución de los sitios blanco para los beta-lactámicos. Ello genera la aparición de una resistencia fisiológica (no genética, reversible y que no aparece en el antibiograma) con un aumento de la CIM a nivel tisular. Otros factores incluyen el tamaño de las colecciones que imponen limitaciones a la difusión de los antimicrobianos hidrofílicos cuando estas son de gran tamaño y el incremento del volumen global de agua del paciente por reanimación, inflamación y/o hipoalbuminemia, lo que disminuye las concentraciones plasmáticas de ellos con la consiguiente baja a nivel tisular y que nuevamente ocurre especialmente en el caso de las moléculas hidrofílicas.

Estrategias para optimizar la farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada

Las limitaciones comentadas respecto a las concentraciones y efecto local de los antimicrobianos, pueden en parte compensarse con 2 tipos de acciones complementarias: a) evacuación de abscesos y colecciones; b) aumento de concentraciones plasmáticas y del efecto bactericida o bacteriostático local.

Aunque no siempre es posible, la primera estrategia (evacuación), es fundamental para remover pirógenos responsables del cuadro inflamatorio y séptico del paciente y una potencial fuente de fungemias o bacteremias. La reducción del tamaño de una colección o absceso, además de influir en la morbilidad del paciente, permite el efecto bactericida o bacteriostático de un antibiótico al influir en la difusión y concentración del compuesto. Esta estrategia ha sido validada por siglos en medicina bajo el aforismo latino: *"ubi pus, ibi evacua"* (donde hay pus, hay que evacuarla). Sin embargo, en el tratamiento de la necrosis pancreática infectada ya hay publicaciones sobre tratamiento exitoso conservador, sin intento de evacuar colecciones necróticas complejas.

El aumento de las concentraciones plasmáticas se puede conseguir mediante el incremento de dosis o infusiones prolongadas de antibióticos. Esta estrategia está casi exclusivamente restringida a algunos compuestos hidrofílicos y en el caso de los lipofílicos validada para ciprofloxacino (200 mg cada 12 h hasta 400 mg cada 8 h ev) y levofloxacino (500 a 1.000 mg/día ev). Las infusiones prolongadas (3-4 horas) o continuas (24 horas) permiten aumentar el tiempo de exposición de las bacterias a una concentración apropiada de antibióticos y en el caso de los tiempo dependientes como los betalactámicos, asegurar un efecto bactericida. También aseguran concentraciones plasmáticas en pacientes con edema y así retienen los gradientes diferenciales de concentración entre sangre y tejidos que permiten niveles tisulares adecuados. No todos los betalactámicos pueden ser usados en infusiones prolongadas o continuas ya que ello depende de la estabilidad del compuesto en el matraz a temperatura ambiente una vez reconstituido. Las dosis de ceftazidima, cefepime y meropenem pueden ser aplicadas en infusiones de 3 horas y piperacilina-tazobactam en 4 horas (por ejemplo ceftazidima 1-2 g cada 8 horas en infusión de 3 horas por cada dosis). Las infusiones prolongadas también pueden ser utilizadas en el caso de vancomicina (24 horas). Para los betalactámicos no estables, se pueden aumentar las dosis como en el caso de ceftriaxona (de 1 a 4 g al día). Las infusiones prolongadas o continuas no tienen sentido en el caso de los compuestos concentración dependientes como colistin o aminoglucósidos. Se debe recordar que el aumento de dosis o frecuencia de un compuesto puede estar restringido por sus efectos adversos dosis dependiente como en el caso de moxifloxacino, ciprofloxacino, imipenem, colistin, tigeciclina o aminoglucósidos.

La evacuación de colecciones (control del inóculo bacteriano y de la resistencia fisiológica) y la optimización de las concentraciones plasmáticas (por dosis o infusiones prolongadas) contribuyen a mejorar el efecto farmacodinámico, sea bactericida o bacteriostático de los antibióticos. La medición de niveles plasmáticos de gentamicina, amikacina o vancomicina, complementa el manejo de las infecciones abdominales o extraabdominales, precisamente orientando sobre posologías adecuadas.

Tratamiento de focos extraabdominales

Las infecciones extraabdominales son frecuentes en pacientes con pancreatitis aguda grave. Cerca de un 16% presenta estas infecciones y un 26% adicional, infecciones mixtas abdominales y extraabdominales. Las infecciones respiratorias, bacteremias o fungemias asociadas o no a catéteres vasculares y las infecciones urinarias, son las más frecuentes. Estos datos implican que ante la sospecha de infección, se debe efectuar una búsqueda sistemática del foco y no solo concentrarse en la posibilidad de una necrosis pancreática infectada. El examen físico puede orientar en la detección

de flebitis asociada a catéteres venosos, signos pulmonares sugerentes de neumonía o derrame, etc. Para ello se debe considerar la solicitud de hemocultivos, cultivo de arrastre de catéteres vasculares, cultivo aspirativo endotraqueal (cuantitativo en opinión del autor), toracocentesis con cultivo en caso de derrame pleural, urocultivo y citotoxina de *Clostridium difficile* en caso de diarrea nosocomial. La solicitud de imágenes (tomografía o estudio ecográfico) puede facilitar el diagnóstico de neumonía, trombosis venosa, tromboflebitis o sinusitis asociada a sondas nasointestinales.

La posibilidad de un foco extraabdominal obliga a incluir en el espectro antimicrobiano esta condición y hacer los ajustes respectivos con los resultados microbiológicos. Gran parte de los compuestos mencionados en las Tablas 1 y 2 son funcionales a este propósito. Sin embargo, algunas consideraciones deben ser adoptadas. Las equinocandinas y tigeciclina no tienen concentraciones urinarias por lo que no se pueden aplicar en este escenario. De la misma manera, este último compuesto alcanza concentraciones muy limitadas en el plasma impidiendo su uso en bacteremias. En contraste, amikacina, un aminoglucósido no considerado en el manejo de infecciones pancreáticas por su mala penetración en tejidos, tiene cobertura sobre bacilos gram-negativos, incluso resistentes y además alcanza concentraciones apropiadas en sangre y orina.

Tratamiento antimicrobiano de patología biliar concomitante

La etiología biliar es la causa más importante de pancreatitis aguda y puede evolucionar con colecistitis o colangitis. Ambas situaciones adelantan la necesidad del tratamiento antimicrobiano al momento del ingreso respecto a la aparición de una necrosis pancreática infectada y tienen la ventaja de la baja probabilidad de especies bacterianas resistentes involucradas. Por ello la selección del esquema antimicrobiano es más sencillo y de primera línea, por ejemplo ceftriaxona o quinolonas con o sin antianaerobios o compuestos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Hay varios aspectos que deben ser enfatizados en este escenario. Primero, el tratamiento antimicrobiano puede ser suspendido a los pocos días de haberse controlado el foco de infección, sea vesicular o de la vía biliar. Por ejemplo, el tratamiento en cuadros de colangitis bacterémica no requiere más allá de 72 horas luego de la desobstrucción apropiada de la vía biliar y es probable que la misma ventana de tiempo pueda ser aplicada postcolecistectomía en ausencia de colecciones residuales. En contraste, el tratamiento debe continuar (y ajustarse a la información microbiológica y fisiopatológica) en caso de obstrucción persistente, abscesos hepáticos u otro tipo de colecciones. Un segundo aspecto es evitar el uso de clindamicina como compuesto antianaerobio debido a su asociación con cuadros de diarrea por *Clostridium difficile*. Finalmente, no parece apropiado el uso de aminoglucósidos por su escasa penetración en la vía biliar.

Conclusiones

El uso de antimicrobianos en pacientes con pancreatitis aguda no está indicado con propósitos profilácticos pero si es aplicable en pacientes con necrosis infectada, infecciones extraabdominales o colangitis asociada. Es prudente contar con información microbiológica para focalizar adecuadamente la terapia y evitar la presión selectiva con emergencia de resistencia antimicrobiana. Varias alternativas terapéuticas pueden ser aplicadas en los pacientes que cursan con infecciones y la selección dependerá de diferentes ventajas y desventajas que tiene cada compuesto antimicrobiano, así como del lugar de la infección, el estadio funcional renal o hepático, el volumen de distribución existente y otras variables. La evacuación de colecciones infectadas es imperativa en pacientes con deterioro progresivo o sepsis persistente la que permite, además, controlar el inóculo bacteriano y el efecto farmacodinámico de los antibióticos. El incremento de dosis o el uso de infusiones prolongadas permite en algunos antibióticos, optimizar la llegada del compuesto al sitio de infección.

Referencias

- 1.- Bai Y, Gao J, Zou D W, Li Z S. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):104-10.
- 2.- de-Madaria E, Martínez Semperes JF. Tratamiento antibiótico de la pancreatitis aguda. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:502-8.
- 3.- De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: Data from the EPIC II Study. *Surg Infect* 2014;15:1-5.
- 4.- Dimagno MJ, Wamsteker EJ, Debenedet AT. Advances in managing acute pancreatitis. *F1000 Med Rep* 2009;1:59. doi:10.3410/M1-59.
- 5.- Fica A, Julio V, Palma E, Guiñez D, Porte L, Braun S, Dabanch J. Colangitis bacteriémica en adultos en un hospital general en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:65-73.
- 6.- Hanna EM, Hamp TJ, McKillop IH, Mahrani-Mougeot F, Martinie JB, Horton JM, et al. Comparison of culture and molecular techniques for microbial community characterization in infected necrotizing pancreatitis. *J Surg Res* 2014;191:362-9.
- 7.- Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA. Evidence based treatment of acute pancreatitis: A look at established paradigms. *Ann Surg* 2006;243:154-68.
- 8.- Lee HS, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo DW, Kim MH, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014;14:450-3.
- 9.- Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: New definitions and a new era in surgical management. *Surg Infect* 2015;16:1-13.
- 10.- Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis-Impact on organ failure and mortality. *Pancreatology* 2014;14:444-9.
- 11.- Schwender BJ, Gordon SR, Gardner TB. Risk factors for the development of intra-abdominal fungal infections in acute pancreatitis. *Pancreas* 2015;44:805-807.
- 12.- Talukdar R, Ingale P, Choudhury HP, Dhingra R, Shetty S, Joshi H, et al. Antibiotic use in acute pancreatitis: An Indian multicenter observational study. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:458-65.
- 13.- Van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, van Goor H, Boermeester MA, Dejong CH, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surg* 2014;155:442-8.

ERCP y colecistectomía en pancreatitis biliar

Alvaro Piazze Pagés

El 2018 se cumplirá medio siglo de la primera publicación del cateterismo de la papila de Vater y en el 2024 se cumplirán también 50 años de la primera papilotomía endoscópica. Medio siglo en que los criterios de indicación de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) se han ido adecuando al desarrollo tecnológico y aparición de técnicas menos invasivas para diagnosticar si existe o no un cálculo(s) dentro de la vía biliar en el contexto de una pancreatitis aguda biliar (PAB).

En ese sentido, en las primeras décadas, el auge de la ERCP como herramienta diagnóstica y eventualmente terapéutica en el mismo acto (de corroborarse litiasis en la vía biliar principal) motivó numerosas publicaciones a favor de su utilización en la PAB, en virtud de beneficios para disminuir complicaciones, pero conllevando los riesgos inherentes de la técnica. El tema se dirimía a favor de la ERCP, pues en comparación a los resultados del tratamiento quirúrgico convencional, presentaba menos riesgos. Pero esa conducta ha ido cambiando con el tiempo pues muchas ERCP se realizaban en forma innecesaria (ausencia de cálculos) sin eludir la morbilidad propia y estableciendo una relación costo y riesgo/beneficio deficitaria.

Hoy día, la ERCP es una herramienta terapéutica, verdadera cirugía endoscópica sobre el árbol biliar principal, por un abordaje mini-invasivo peroral transpapilar, pero no exenta de complicaciones, que debe indicarse de la manera más certera posible. Vale decir, que en el contexto de una PAB, deben existir manifestaciones clínicas, humorales y/o estudios imagenológicos previos, que en forma indirecta orienten o certifiquen, la existencia de una obstrucción biliar. Es una técnica altamente eficaz en manos expertas y la de menor morbimortalidad.

Existe un amplio espectro de presentaciones clínicas de una PAB en el debut y en el curso evolutivo, motivo por el cual una ERCP puede no estar indicada en forma temprana o precoz y si estarlo a los días o semanas después. En ese sentido los pacientes que ingresan por una PAB pueden dividirse en 3 categorías:

Pacientes con colangitis aguda

Un grupo puede presentarse clínicamente con la tríada de Charcot, con dolor abdominal acompañado de ictericia y fiebre, orientadoras de una colangitis asociada a la PAB. Es un grupo con fuerte evidencia del beneficio de una ERCP y papilotomía precoz (urgente) de acompañar el debut de la PAB o si se instala en la evolución de la misma, más tardíamente. Es necesario actuar precozmente (de ser posible en las primeras 24 horas) para impactar favorablemente en la evolución progresiva hacia una mayor gravedad de la PAB que se vincula directamente con la duración de la obstrucción biliopancreática.

En este grupo de pacientes hay veces que se descubre un cálculo impactado en la papila de Vater, haciendo prominencia por el ostium papilar con abombamiento de la papila tan marcado como el tamaño del cálculo o por la distensión que genera en el ámpula la secreción biliopancreática retenida. Existe edema, engrosamiento de la mucosa, que forma una especie de engarzado alrededor del cálculo. Esta situación es fácilmente resuelta al permitir la desimpactación del cálculo a través de una infundibulotomía de amplitud suficiente, facilitando el “parto” o expulsión del cálculo. En este caso, y toda vez que se indica la ERCP por colangitis asociada a la PAB, hay que investigar la existencia de otros cálculos en el interior de la vía biliar, asegurando el drenaje biliar por la papilotomía y explorando

instrumentalmente en búsqueda de cálculos, aún sin haberlos documentado en radioscopia. Esto se debe a que pequeños cálculos (microlitiasis, barro biliar) pueden pasar desapercibidos, sin embargo, son arrastrados y se ponen en evidencia, saliendo hacia el duodeno gracias a la acción de un balón extractor.

Pacientes sin obstrucción de vía biliar

Existe otro grupo de pacientes con PAB, que evolucionarán sin elementos clínicos, humorales e imagenológicos de obstrucción biliar. Está demostrado que no existe beneficio alguno de la realización de una ERCP. Es más, esta población de pacientes enrolada en trabajos científicos sometidos a una ERCP, presentó mayores complicaciones en relación al grupo tratado en forma conservadora.

Pacientes con obstrucción biliar persistente

Finalmente, un tercer grupo de pacientes con PAB presenta alteraciones en el perfil hepático o dilatación de la vía biliar principal en las imágenes, que sugieren un obstáculo probable o persistente. Como explicación anatómica de las alteraciones referidas vale recordar que una compresión del colédoco intrapancreático por el edema pancreático puede ocasionar ictericia y no necesariamente será por la presencia de un cálculo obstructor. Esta situación patogénica de compresión extrínseca del colédoco intrapancreático, puede ser responsable de una dilatación de la vía biliar proximal objetivable por ecografía o tomografía computada, sin ictericia obstructiva. En estos casos, al realizar la ERCP, puede apreciarse un afinamiento más o menos significativo del colédoco distal, con dilatación proximal, sin cálculos en la radioscopia y aún luego de explorar la vía biliar con balón extractor o Dormia. En esta situación, si se acompaña de ictericia obstructiva-colangitis, sin cálculos, la obstrucción biliar se resuelve colocando una prótesis plástica como drenaje biliar interno transitorio, a extraer diferidamente una vez superada la pancreatitis.

Acosta y Ledesma, publicaron en 1974, que el tamizado de materia fecal de un grupo de pacientes cursando una PAB, arrojaba la presencia de cálculos biliares, por ende, los cálculos que migran desde la vesícula, llegan al colédoco, impactan en la papila de Vater generando una PAB y pasan hacia el duodeno. Es un hecho que la gran mayoría de los cálculos que generan la PAB pasan espontáneamente y la obstrucción es transitoria. El edema de la papila de Vater generado por la impactación-migración de un cálculo, puede ser responsable de alteraciones en las pruebas hepáticas y de la dilatación ductal.

La importancia de actuar endoscópicamente en una etapa precoz de la PAB, radica también, en las condiciones locales de la mucosa duodenal que no se verá afectada y permite una identificación rápida de la papila de Vater y la intervención programada sobre la misma (canulación selectiva, papilotomía, extracción de cálculos). En un duodeno no afectado por la inflamación de vecindad o de contacto (recordar la íntima vinculación anatómica contorneando la cabeza del páncreas), la única estructura que protruye sobre el nivel de la mucosa, es la papila de Vater o mayor y en menor medida la papila menor, ambas perfectamente identificables. En cambio, en una PAB grave y evolucionada con complicaciones locales, en que surge la necesidad de realizar una ERCP, puede suceder que literalmente no se pueda reconocer dónde está la papila de Vater, a pesar de una inspección cuidadosa. La misma, queda oculta por la protrusión difusa de la mucosa duodenal y sus pliegues, que tumefactos por el edema-congestión, asociando friabilidad y rápido sangrado al contacto instrumental, hacen imposible el tratamiento endoscópico planificado. Esta es la causa del fracaso de la ERCP en este subgrupo de pacientes, en relación a las ERCP en etapa precoz, resultados ya publicados en series comparativas. La anatomía distorsionada del duodeno, la dificultad consecutiva de identificar la papila de Vater argumenta a favor de realización relativamente precoz de ERCP, una vez establecida la necesidad de intervenir a la vía biliar.

En la actualidad, con el avance tecnológico y la acumulación de experiencia, el diagnóstico de la coledocolitiasis debe ser establecido por estudios no invasivos, en primer lugar por exámenes de laboratorio y colangioresonancia, reservando la ERCP exclusivamente para fines terapéuticos en aquellos pacientes en que se confirman cálculos. En el caso de la colangioresonancia, cálculos menores a 5 mm pueden pasar desapercibidos (falsos negativos), siendo mejor identificados por la ecoendoscopia, cuya disponibilidad y alto costo limitan su uso rutinario.

Sin embargo, la sensibilidad de las simples pruebas hepáticas es bastante buena en la detección de la obstrucción biliar. Alza importante de bilirrubina > 5 mg% en la fase inicial señala obstrucción con alta probabilidad. Siendo un cuadro agudo, las enzimas tradicionales de colestasia, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa tienen bajo rendimiento. Por el contrario el alza en la presión en los conductos biliares produce necrosis de hepatocitos, con alza consecutiva muy marcada de las transaminasas. Los valores de SGOT y SGPT pueden elevarse sobre 1.000 U/L, llevando a un error diagnóstico, sospechando hepatitis – ¡no hay que olvidar, que la hepatitis solo excepcionalmente produce dolor! Estos valores altos disminuyen rápidamente con la “desobstrucción”, sea paso de cálculo hacia el lumen duodenal o en la dirección contraria, quedando flotando en la vía biliar proximal.

De estos hechos surge un algoritmo, aplicable en PAB. Al inicio se realiza ecotomografía abdominal, que demuestra el cálculo en la vesícula y/o la dilatación de la vía biliar extrahepática. Se toman los exámenes iniciales, entre ellos las pruebas hepáticas. Si la bilirrubina es > 5 mg% y/o SGOT y SGPT elevadas > 3 veces sobre el límite normal, el siguiente paso es la colangioresonancia (como excepción, si se cumplen los criterios diagnósticos de colangitis asociada y el paciente está comprometido, se puede llevar directamente a pabellón y realizar ERCP con papilotomía).

Si la colangioresonancia confirma cálculo suprapapilar, se programa ERCP relativamente urgente. Si no se comprueba presencia de cálculo, las transaminasas bajan en 6-8 horas, la evolución del paciente es satisfactoria, no hay indicación de ERCP. En algunos de estos casos la evolución es tórpida, en estos pacientes la ecoendoscopia es de gran utilidad para definir conducta (Figura 1). Con esta secuencia diagnóstica, numerosos pacientes con PAB, eludirán la ERCP y sus posibles complicaciones, aunque ninguno de los métodos no invasivos tiene especificidad y sensibilidad mayor a 90% (Tabla 1).

En el trabajo de Oría, considerando una bilirrubinemia $> 1,2$ mg/dl y un diámetro de 8 mm o más de la vía biliar principal en la población con PAB (sin colangitis), el 72% tenían cálculos al momento de la ERCP precoz. Un grupo de pacientes con idénticos valores recibió tratamiento conservador. A este grupo, una vez resuelta la inflamación, en la misma internación, se le realizó la colecistectomía. El 40% de ese grupo de pacientes tenía cálculos en la vía biliar principal al realizarse la colangiografía intraoperatoria, que fueron extraídos en el momento de la cirugía. Es decir, estos pacientes cursaron una evolución favorable de la PAB, sin diferencia significativa al comparar con el grupo de pacientes tratados con ERCP precoz, llegando a la cirugía, con litiasis persistentes no obstructivas en la vía biliar.

Por otra parte, los predictores iniciales de gravedad de una PAB, tampoco resultan completamente fiables, dado que días después, la evolución determina que varias de ellas seguirán un curso leve, por ende de seguirse la sugerencia de realizar ERCP en las graves, la ERCP resultará innecesaria en un subgrupo, en la medida que no se acompañen de obstrucción biliar.

Timing de la colecistectomía electiva en la PAB

¿Por qué la necesidad de realizar la colecistectomía?

La etiología (litiasis biliar) persiste, aún superado el cuadro de PAB. Si no se actúa sobre la vesícula (enfermedad litiásica de base) existe la probabilidad de un nuevo episodio de PAB (pudiendo ser grave y acompañado de mayor morbimortalidad) o de otras complicaciones relacionadas a la litiasis biliar: colecistitis aguda, colangitis, cólicos biliares (sin mencionar el riesgo de cáncer de vesícula).

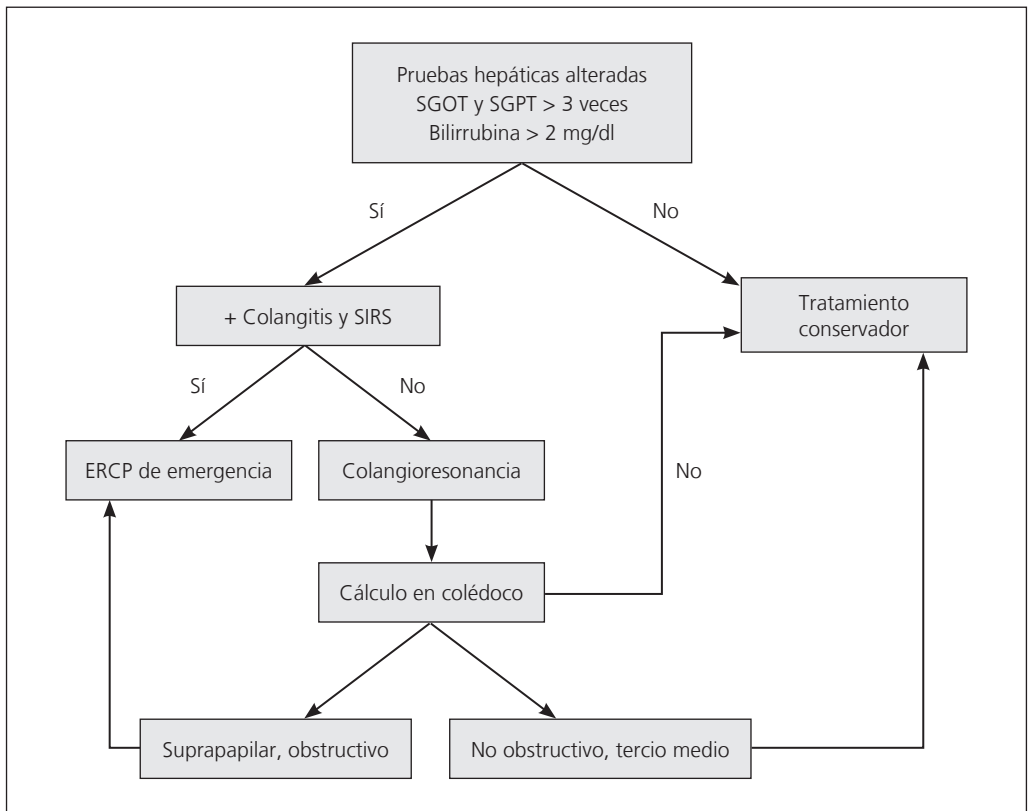


Figura 1. Algoritmo sugerido para definir necesidad de ERCP en la fase aguda de pancreatitis biliar. El diagnóstico de colangitis (triada de Charcot) y de SIRS se establece con los criterios conocidos. En presencia de cálculo no obstructivo, ERCP puede ser necesaria en forma diferida, según la evolución clínica del paciente.

Tabla 1. Utilidad de ERCP en pancreatitis aguda biliar.
Rendimiento de pruebas hepáticas y ecotomografía para definir la conducta

Bilirrubina	> 5 mg/dl	1-5 mg/dl	< 1 mg/dl
SGOT, SGPT	> 3x normal	1-3x normal	1-2x normal
Ecotomografía			
Colelitiasis	+/-	+/-	+/-
Colédoco	> 10 mm	6-10 mm	< 6 mm
Cálculo visible	+/-	+/-	no
Probabilidad de cálculo	Alta, obstructiva	Intermedia, no obstructiva	Baja, no obstructiva
ERCP urgente	Útil	Discutible	Inútil
ERCP diferida	Solo evita complicaciones biliares Dificultada por compresión duodenal	Puede ser útil según evolución clínica	Según indicaciones clásicas: antes o junto con colecistectomía

Estas posibles reconsultas en emergencia, generan costos adicionales, en comparación con la evolución que tienen aquellos pacientes con PAB leve resuelta y a quienes se les realizó la colecistectomía laparoscópica inmediata.

¿Cuándo realizar la colecistectomía?

En el caso de PAB severas existe consenso respecto a realizar la colecistectomía, con margen de seguridad suficiente, en forma diferida, una vez resueltas las colecciones pancreáticas o por lo menos si persisten, más allá de 6 semanas de evolución. Así está establecido en las guías de la IAP/APA para el manejo de la PA. Realizar la colecistectomía precoz en pancreatitis grave, se acompaña de aumento de la infección de las colecciones.

En cambio, se plantea una controversia en el caso de las PAB leve, sobre cuando ofrecer la colecistectomía. Si precoz o tempranamente en la misma internación, una vez resuelta clínicamente la PA, o diferidamente, otorgando el alta y reingresando semanas o meses después con tal fin. En tal sentido, se contraponen por un lado el riesgo de complicaciones biliares en el período de intervalo hasta la colecistectomía diferida, incluso con necesidad de internación o alguna intervención (colecistectomía de urgencia por colecistitis aguda o colecistostomía percutánea en paciente de alto riesgo quirúrgico, papilotomía endoscópica por colangitis o nueva pancreatitis, tratamiento de cólicos biliares en emergencia) y por otro lado, ofrecer en la misma internación la colecistectomía para disminuir el riesgo de dichas complicaciones, en el entendido de que existe similar seguridad técnica para realizarla inmediatamente superado el episodio de PAB leve.

Los riesgos de la colecistectomía (laparoscópica de elección) inmediatamente superada la PAB incluyen dificultades en la disección por la inflamación, mayor incidencia de conversiones a cirugía abierta y mayor porcentaje de lesión de la vía biliar, con una internación más prolongada y mayores costos. Es necesario revisar los trabajos que comparan los resultados de la colecistectomía precoz en la misma internación, una vez superada la PAB, con la misma cirugía coordinada semanas después del alta. Así planteada la controversia, una revisión sistemática de publicaciones entre 1992 y 2010 en PubMed, Embase y Cochrane sobre los eventos biliares en la espera de la colecistectomía en el caso de otorgar el alta y reingresar en promedio 40 días después, así como de la seguridad de la colecistectomía realizada en la misma internación de la PAB leve, fue publicada por van Baal y colaboradores en 2012. En esa revisión, hay 18% de pacientes que reingresaron en el intervalo, de ellos el 8% por PAB recurrente, contra 0% de eventos biliares en el grupo intervenido en la misma internación. Respecto a la seguridad de la cirugía, analizados 483 pacientes que recibieron la colecistectomía en la misma internación y 515 pacientes que se operaron en diferido, no encontraron diferencias en porcentaje de conversión a cirugía abierta entre ambos grupos.

El grupo holandés de estudio de la pancreatitis, publicó su estudio multicéntrico randomizado controlado (PONCHO: Pancreatitis of biliary origin, optimal timing of cholecistectomy), presentado en Viena durante la reunión de la United European Gastroenterology, en octubre de 2016. Basado en la hipótesis de que la colecistectomía temprana en la misma internación es superior a la diferida, enrolaron a 266 pacientes de 23 hospitales durante un período de 30 meses. De ellos (descartados uno de cada grupo) finalmente 128 pacientes recibieron la colecistectomía en la misma internación y 136 pacientes fueron dados de alta y reingresados 25 a 30 días después para la colecistectomía. No varió la complejidad de la técnica durante la colecistectomía, sea precoz o diferida, y no hubo diferencias en las conversiones ni en las complicaciones. En cambio, si hubo diferencias en cuanto a las complicaciones biliares: 5% en el primer grupo (precoz) contra 17% en el segundo (tardío), incluidas 2% de pancreatitis recurrente en el primer grupo contra 9% en el segundo grupo.

Surge la recomendación de realizar la colecistectomía precoz una vez recuperado de la PAB leve en la misma internación lo que se acompaña de menos complicaciones biliares respecto a realizar la colecistectomía en diferido. Similar recomendación (Grado 2 C, fuerte acuerdo) establecen las guías de la IAP/APA.

Influencia de la papilotomía endoscópica previa a la colecistectomía sobre las complicaciones biliares en pacientes con PAB

La colangiografía endoscópica retrógrada con eventual papilotomía está indicada ante la presencia de colangitis u obstrucción biliar en el curso de la PAB, según se estableció al comienzo del capítulo. La extracción de cálculos presentes en la vía biliar principal y la apertura alcanzada en la papila, de algún modo influirá en el curso evolutivo de las complicaciones biliares que pudieran surgir en el período de intervalo. En el estudio de Van Baal y colaboradores, aquellos pacientes que recibieron papilotomía antes de la colecistectomía tuvieron en la evolución menores complicaciones biliares (10%) respecto a los que no se les realizó papilotomía (24% $p = 0,001$), especialmente menos pancreatitis recurrente (1% vs 9%). Sin embargo, la colecistectomía seguirá indicada, ya que la papilotomía endoscópica no protegerá sobre la aparición de nuevos cólicos biliares y colecistitis agudas. Solamente quedará reservada la conducta de realizar papilotomía exclusivamente y esperar, sin realización de colecistectomía, para un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo quirúrgico anestésico.

Referencias

- 1.- Tenner S, Baillie J, De Witt J, Swaroop S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15; doi:10.1038/ajg.2013.218; published online 30 July 2013
- 2.- Kimura Y, Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, et al. Gallstone-induced acute pancreatitis J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17(1):60-9.
- 3.- Kapetanos D. ERCP in acute biliary pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2010;16;2(1):25-8.
- 4.- Gabrielli A, Pezzilli R, Uomo G, Zerbi A, Frulloni L, De Rai P, et al. ERCP in acute pancreatitis: What takes place in routine clinical practice? *World J Gastrointest Endosc* 2010;2(9):308-13.
- 5.- Oria A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, et al. Early endoscopic intervention *versus* early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction. A randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;245:10-7.
- 6.- Canlas K, Branch M. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute pancreatitis *World J Gastroenterol* 2007;13(47):6314-20.
- 7.- Hazem Z. Acute Biliary Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15(3):147-55.
- 8.- Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. *Gut* 2013;62:102-11.
- 9.- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
- 10.- Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741-9.
- 11.- van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860-6.
- 12.- da Costa D, Bouwense S, Schepers N, Besselink M, van Santvoort H, van Brunschot S, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Same admission *versus* interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00274-3.

Alteraciones locales en pancreatitis aguda: manejo radiológico percutáneo

Patricio Palavecino Rubilar y Claudia Moya Ochoa

En este capítulo revisaremos el rol de la radiología en el diagnóstico de las complicaciones locales de la pancreatitis aguda (PA) y de las intervenciones percutáneas, dirigidas por imágenes. Las complicaciones locales están presentes en prácticamente todos los casos de PA grave y en la mayoría de las moderadamente severas.

La tomografía computada (TC) se considera el *gold estándar* en imágenes para la pancreatitis aguda. No está recomendada en la presentación inicial, a menos que exista duda diagnóstica, dado que no mejora los resultados clínicos. Debe ser realizada a partir de las 48-72 horas del ataque agudo para aumentar la precisión en la detección de la pancreatitis necrotizante.

Diagnóstico de la necrosis y de las complicaciones locales

La necrosis pancreática en imágenes se diagnostica por la ausencia de realce del parénquima pancreático post inyección de medio de contraste. Un realce menor a 30 UH se correlaciona adecuadamente con la presencia de necrosis. La necrosis pancreática se divide en tres subtipos morfológicos dependiendo de si compromete parénquima pancreático, tejido peripancreático o parénquima pancreático y tejido peripancreático a la vez (Figura 1).

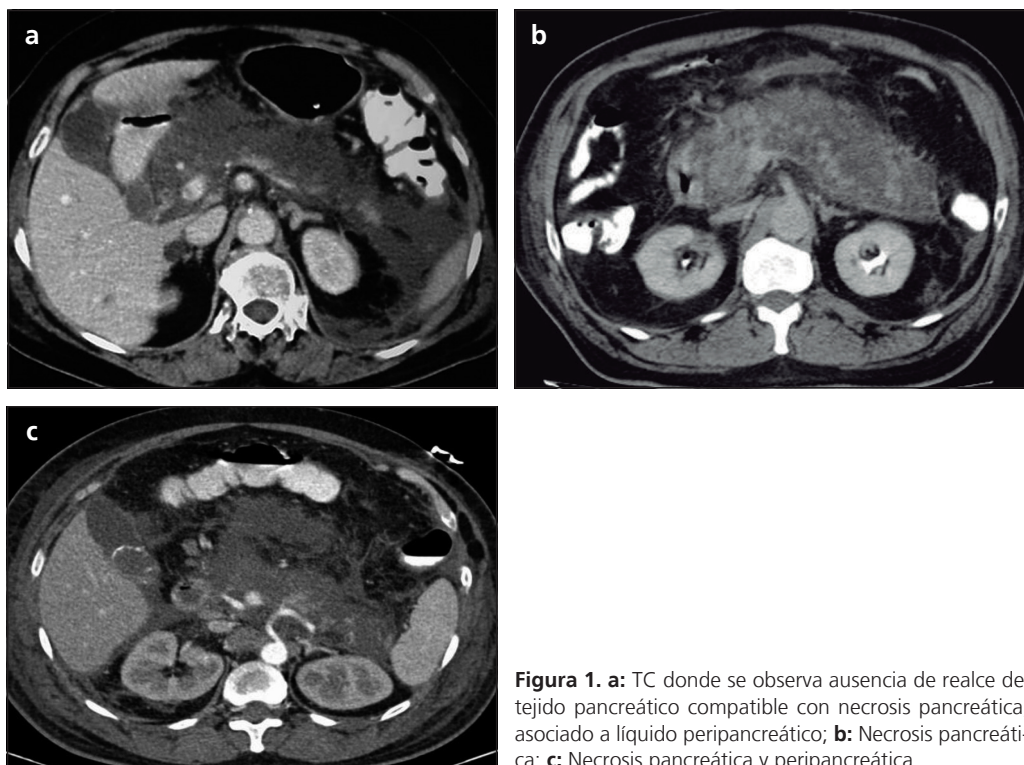


Figura 1. a: TC donde se observa ausencia de realce del tejido pancreático compatible con necrosis pancreática, asociado a líquido peripancreático; **b:** Necrosis pancreática; **c:** Necrosis pancreática y peripancreática.

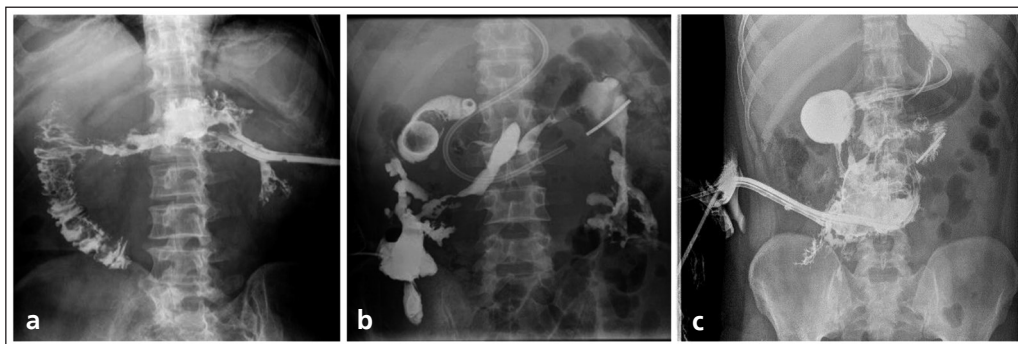


Figura 2. Tras la inyección de medio de contraste a través de los drenajes de la colección, se observa paso de éste desde la colección. **a:** Hacia el colon derecho; **b:** Hacia la vía biliar, vesícula y conducto de Wirsung; **c:** Hacia el bulbo duodenal y fondo gástrico.

Las complicaciones locales en la pancreatitis aguda, se dividen principalmente en colecciones pancreáticas, peripancreáticas y complicaciones vasculares. Pueden desarrollarse fístulas entre las colecciones, el páncreas y los órganos adyacentes (colónicas, biliares, duodenales, entre otras) o las colecciones por efecto de masa pueden provocar obstrucción en el tubo digestivo o en la vía biliar (Figura 2).

La necrosis del parénquima a nivel del cuello, con o sin compromiso del cuerpo, pero con respeto de la cabeza y de la cola (dado por circulación colateral), puede resultar en disrupción del conducto pancreático principal y colecciones persistentes dado por secreciones provenientes desde la cola (síndrome de conducto desconectado). Generalmente requieren pancreatectomía distal para la resolución definitiva.

Complicaciones locales

Colecciones

Según la clasificación de Atlanta 2012, las colecciones se diferencian según su tiempo de evolución y la presencia de necrosis. Mientras que las colecciones líquidas peripancreáticas agudas y las colecciones necróticas agudas se desarrollan en menos de 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis, los pseudoquistes y la necrosis amurallada usualmente ocurren en más de 4 semanas.

Es así como se distinguen cuatro tipos:

- 1) **Colección líquida peripancreática aguda:** Usualmente se desarrollan en la etapa temprana de la pancreatitis, aun en pancreatitis leve, no tienen una pared bien definida, usualmente son asintomáticas y se resuelven espontáneamente sin necesidad de drenaje. Menos del 10% persisten como pseudoquistes.
- 2) **Pseudoquiste pancreático:** Colección líquida encapsulada con una pared inflamatoria bien definida usualmente fuera del páncreas, sin o con mínima necrosis. Usualmente ocurren después de 4 semanas del inicio de la pancreatitis edematosa intersticial (Figura 3).
- 3) **Colección necrótica aguda:** La pancreatitis necrotizante se manifiesta más comúnmente como necrosis que compromete el tejido pancreático y peripancreático. Puede resultar en una colección necrótica aguda que contiene una cantidad variable de líquido y necrosis, pero sin una pared definida.
- 4) **Necrosis amurallada (WON o Walled Off Necrosis):** Consiste en una colección encapsulada de necrosis pancreática y/o peripancreática, que ha desarrollado una pared inflamatoria bien definida. Ambas son inicialmente estériles, pero pueden infectarse (Figura 4).

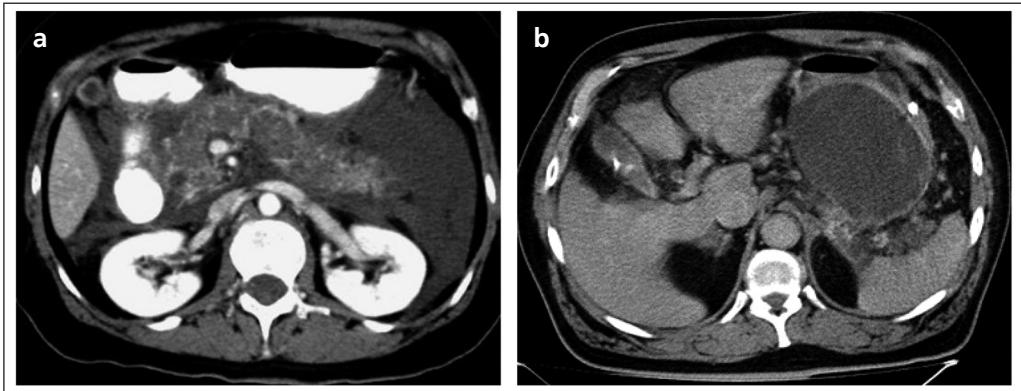


Figura 3. a: TC donde se observa una pancreatitis necrotizante con líquido peripancreático, sin una pared definida, compatible con colecciones líquidas peripancreáticas agudas; **b:** Colección líquida bien delimitada por una pared gruesa, adyacente a la cola del páncreas y que produce efecto de masa sobre el estómago, compatible con un pseudoquiste.

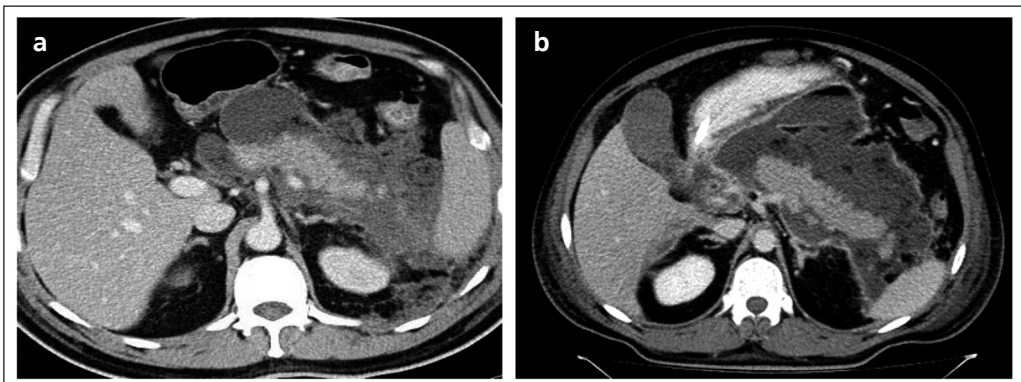


Figura 4. a: TC que muestra la presencia de necrosis pancreática y peripancreática, sin una pared definida, con el aspecto de una colección necrótica aguda; **b:** Necrosis del tejido peripancreático, rodeado por una pared gruesa bien definida, de bordes anfractuosos e irregulares. Esto es lo que se conoce como necrosis amurallada (WON).

Complicaciones vasculares

Entre las complicaciones vasculares se incluyen la trombosis espleno-mesentérica, frecuente en PA, y los pseudoaneurismas. Los pseudoaneurismas son una complicación rara, que debe ser sospechada cuando un paciente con pancreatitis aguda presenta sangrado gastrointestinal o caída del hematocrito de manera inexplicable, o una colección pancreática que repentinamente aumenta de tamaño. Un pseudoaneurisma se desarrolla cuando la pared de un vaso arterial se ve debilitada, es típicamente una complicación tardía y potencialmente fatal. En TC, resonancia magnética o angiografía se ve como una saliente de perfil de un vaso adyacente a una región necrótica. Las arterias más frecuentemente afectadas en orden de frecuencia son la arteria esplénica, gastroduodenal, pancreatoduodenal, hepática y gástrica izquierda. El pseudoaneurisma puede romperse a una colección necrótica, al tracto gastrointestinal, al peritoneo o al parénquima pancreático.

Manejo de las complicaciones locales

Las complicaciones tardías de la pancreatitis aumentan la morbilidad en forma significativa. Las intervenciones guiadas por imágenes adquieren un rol importante en el manejo de estas complica-

ciones y se han convertido en una alternativa efectiva al desbridamiento quirúrgico. Comparando con el acceso endoscópico, tiene ventajas y desventajas: por una parte, el acceso es casi siempre factible, independiente de la ubicación de la(s) colección(es), no requiere proximidad al tubo digestivo. El número de las colecciones tampoco limita la intervención, es posible colocar múltiples drenajes con diámetro variable. El drenaje permite registrar, monitorear el débito de las colecciones y da la posibilidad de acceso fácil, directo para limpieza y desbridamiento repetido. Por otra parte, existe una cierta incomodidad con los drenajes externos y un riesgo teórico más alto de infecciones. La decisión de la vía de abordaje se basa en numerosos factores: estado clínico, intervenciones quirúrgicas previas, grado de licuefacción y otras comorbilidades que influyen en el riesgo de la intervención. Por último, pero muy importante: las posibilidades técnicas y la experiencia local son de gran importancia en esta elección.

Drenaje de colecciones

La indicación de drenaje es en colecciones sintomáticas que ejerzan efecto de masa, que causen dolor, aumento significativo de la presión intraabdominal o que se encuentren infectadas. Los pacientes con necrosis estéril, generalmente, no requieren intervención a menos que persistan sintomáticos (generalmente por efecto de masa secundario) por un tiempo prolongado interfiriendo con el proceso de recuperación.

Son **contraindicaciones** para el drenaje percutáneo la presencia de necrosis sólida, sangrado activo, coagulopatía incorregible, tejido flegmonoso.

En los primeros estudios, uno de ellos con 34 pacientes, 47% fueron curados solo con drenaje percutáneo, mientras que la sepsis fue controlada en un 74% de los pacientes. Otro estudio reportó un porcentaje de éxito comparable (49%) en 35 pacientes, con rangos de éxito similar entre drenaje percutáneo en colecciones necróticas estériles (50%) e infectadas (46%).

Técnica

Ultrasonido o TC pueden ser usados para guiar el drenaje percutáneo. Sin embargo, la TC es mucho más utilizada debido a la mayor resolución y detalle espacial, particularmente respecto a las estructuras circundantes que deben ser evitadas.

Las rutas de drenaje son numerosas, pero el acceso más directo es preferible, intentando evitar el intestino, la pleura y órganos sólidos, esto minimiza el riesgo de hemorragia y contaminación bacteriana. Si es posible, un acceso retroperitoneal por el flanco lateral es preferible al acceso anterior a través del peritoneo (Figura 5).

El contenido líquido de las colecciones habitualmente es viscoso, es por eso que un drenaje adecuado requiere múltiples fenestraciones y catéteres de diversos calibres que van entre 14 y 30 F. El catéter debe ser posicionado con todos o la mayor cantidad de fenestraciones en la colección, y que queden en la porción más dependiente de ésta. El acceso retroperitoneal también favorece por gravedad el drenaje de la colección. El número de catéteres de drenaje depende del número de colecciones; idealmente, debe haber un catéter para cada colección necrótica. Múltiples catéteres pueden ser requeridos para drenar colecciones multiloculadas (Figura 6).

Luego de que el catéter es posicionado, el débito debe ser monitorizado diariamente, así como también, el lavado con solución salina estéril para asegurar la permeabilidad del catéter y limpieza agresiva de la cavidad o cavidades (Figura 7). Si el catéter no está drenando, pero existe colección residual en la TC, entonces el drenaje puede estar bloqueado y puede ser cambiado sobre una guía. También, si hay escasa mejora clínica, escaso débito del drenaje o presencia de colecciones persistentes en las imágenes, se pueden instalar catéteres adicionales.

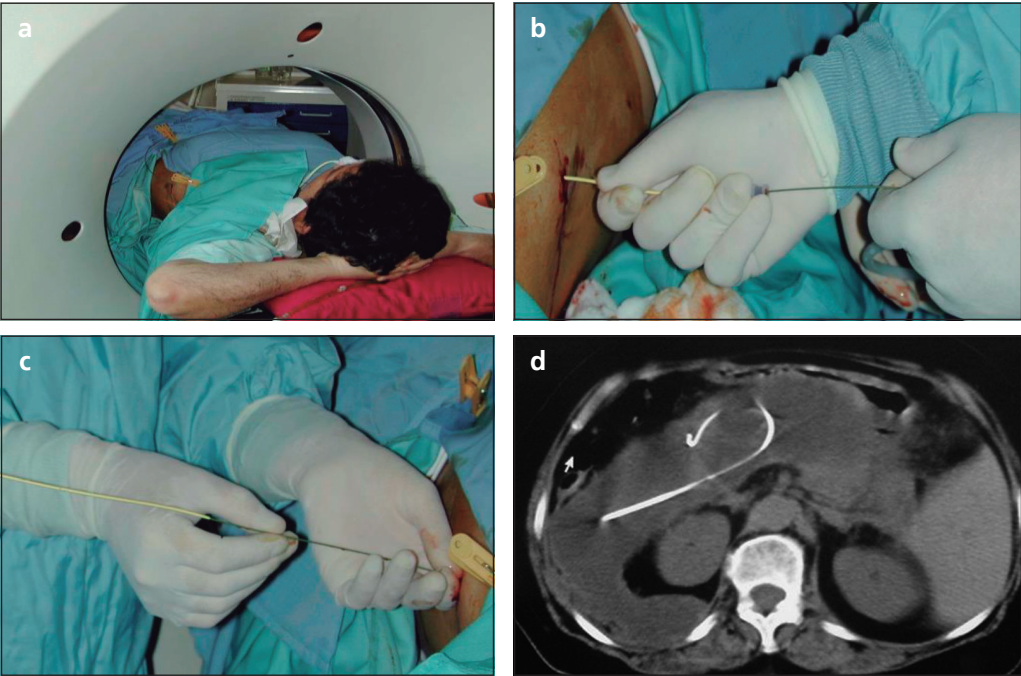


Figura 5. Serie de fotografías que muestran la instalación de un catéter de drenaje percutáneo bajo TC. **a:** Barrido inicial para adecuada localización; **b y c:** Paso de guía y dilatadores previo a la instalación del drenaje; **d:** Control tomográfico que verifica la localización correcta de la guía en la colección; **e:** Instalación del drenaje y salida del líquido de la colección a través de él.

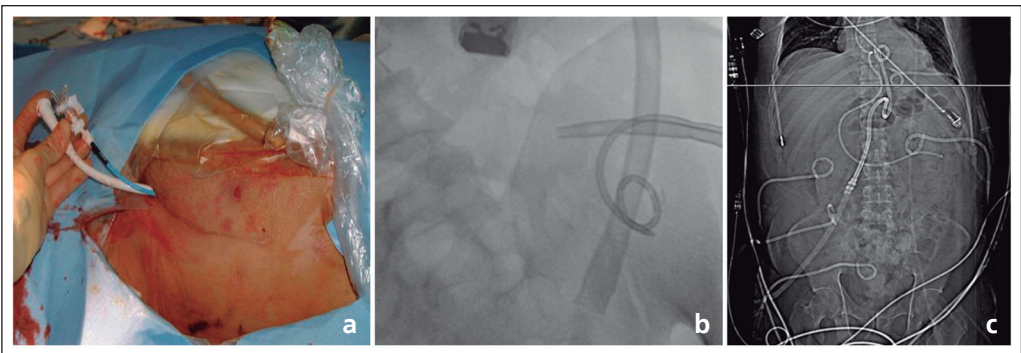


Figura 6. **a:** Instalación de 2 catéteres de distinto calibre en una misma colección; **b:** Control fluoroscópico que demuestra la posición de los 2 catéteres instalados; **c:** Topograma que demuestra la instalación de 5 drenajes en un paciente con pancreatitis aguda con colecciones.

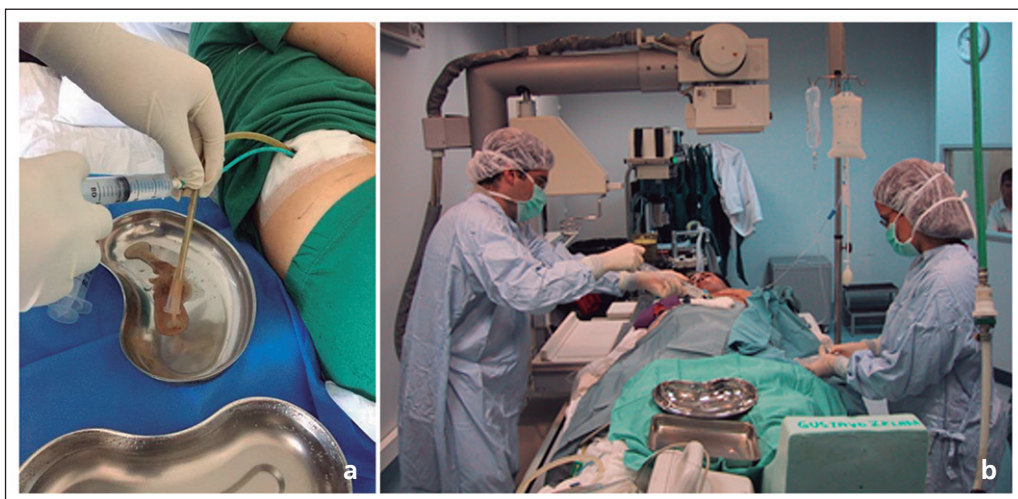


Figura 7. a: Lavado con solución salina en un paciente con 2 drenajes en una colección peripancreática. Se inyecta suero por el catéter de menor calibre y se deja a caída libre el de mayor calibre. Ambos forman un circuito que permite la limpieza de la colección; **b:** El lavado de las colecciones también puede ser realizado bajo fluoroscopia y asociado a desbridamiento con guías.

Indicaciones de retiro

- Ausencia de colección residual en TC de control.
- Débito del drenaje no purulento y menor de 10 ml/día en dos días consecutivos.

En una colección que aparece colapsada en la TC de control, pero sigue manteniendo débitos altos a través del drenaje, es necesario considerar una conexión entre la colección y el conducto pancreático.

Las **complicaciones** del drenaje percutáneo son raras, pero incluyen: hemorragia, daño a órganos sólidos adyacentes y fístulas intestinales.

Necrosectomía percutánea

Los sitios de drenaje percutáneo pueden ser utilizados como puertos de acceso para desbridamiento de necrosis pancreática infectada en forma mínimamente invasiva. También puede realizarse si existen piezas sólidas del material necrótico que impidan el drenaje a través del catéter. Esta técnica denominada "necrosectomía percutánea" requiere un catéter (usualmente 8F) para ser situado en la cavidad infectada bajo visión tomográfica. El trayecto de este catéter es luego dilatado para permitir la inserción de una vaina de 30F por donde puede pasar un "necroscopio". El material sólido es removido desde la cavidad vía el necroscopio, el que también permite irrigación intermitente y succión de la cavidad. Las técnicas que se han implementado incluyen canastillos percutáneos, "snare" o fórceps y también acceso endoscópico a través de un *stent* metálico autoexpansible, instalado en el trayecto del drenaje (método introducido por Claudio Navarrete) (Figura 8).

Drenaje de pseudoquistes

Los pseudoquistes, habitualmente, se drenan cuando están infectados o producen efecto de masa con compresión de algún órgano vecino. La técnica de drenaje si están adyacentes y hacen masa con el estómago es el drenaje vía endoscópica. Si esto no es posible, se realiza vía percutánea o quirúrgica. El drenaje de estos, técnicamente se asemeja a los drenajes de cualquier colección ya descrito.



Figura 8. Tejido necrótico retirado a través de catéteres percutáneos.

Manejo de pseudoaneurismas

El manejo endovascular de los pseudoaneurismas asociados a pancreatitis depende de la localización, tamaño y morfología de estos mismos. El acercamiento de primera línea es embolización con coils, donde el saco del aneurisma es ocluido a través de la instalación de éstos. Esta técnica es usada en aneurismas con cuellos estrechos y en localizaciones donde los coils pueden ser desplegados en forma segura, sin riesgo de embolizar un territorio no deseado. En algunos casos, es necesario embolizar la arteria y sacrificar el territorio distal. Para prevenir el sangrado por flujo retrógrado, la técnica estándar es embolizar la arteria proximal y distal a la lesión vascular ("técnica del sandwich"). No es necesario llenar el saco aneurismático con coils, ya que aumenta el riesgo de rotura, es un gasto y consumo de tiempo innecesario y dificulta la evaluación posterior para determinar reperusión. En casos en que la configuración del cuello del aneurisma es subóptima o donde hay un alto riesgo de embolización a otros territorios, un *stent* cubierto puede ser utilizado para excluir el pseudoaneurisma de la circulación. Los materiales de embolización líquidos como el pegamento, pueden proveer una embolización efectiva. El cianocrilato, polimeriza inmediatamente al estar en contacto con la sangre, causando oclusión completa del vaso. Generalmente, es mezclado con lipiodol durante su uso.

Las complicaciones de la embolización son poco comunes y entre ellas se encuentran: infarto esplénico, necrosis esplénica e intestinal, disección vascular, migración de coils y stents mal posicionados. La rotura del aneurisma durante la embolización es rara (Figura 9).

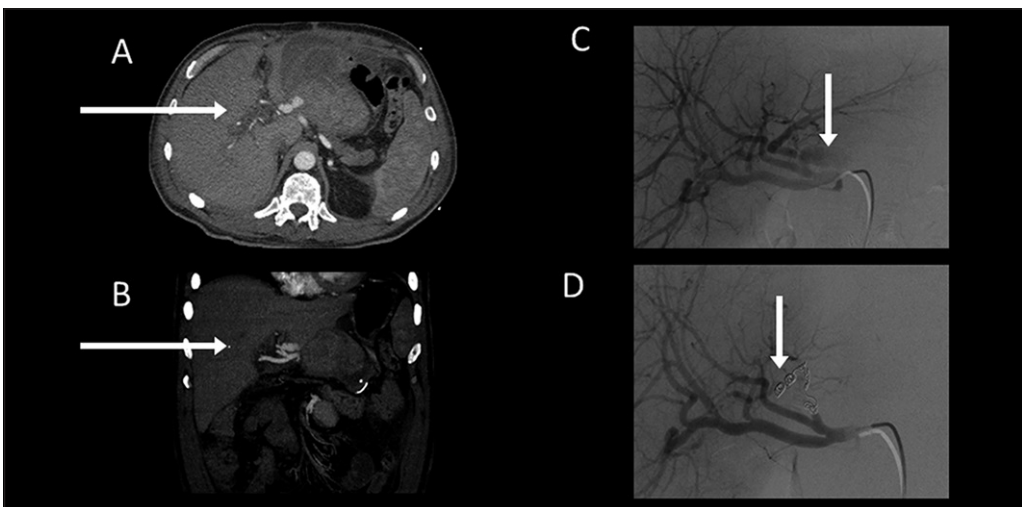


Figura 9. AngioTAC (A, B) y angiografía convencional (C) de un pseudoaneurisma en arteria hepática post pancreatitis. Foto D demuestra su completa exclusión con coils utilizando la "técnica del Sandwich".

En conclusión, el gran desarrollo de los métodos radiológicos dio un rol preponderante a las imágenes en el diagnóstico y clasificación de la pancreatitis y la detección de sus complicaciones. La radiología intervencional se transformó en una poderosa alternativa en el tratamiento mínimamente invasivo de las colecciones locales y prácticamente única alternativa no-quirúrgica en el manejo de los pseudoaneurismas.

Referencias

- 1.- Vege SS. Management of acute pancreatitis. Retrieved December 22, 2017, from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis>. 2017.
- 2.- Kim J, Shin JH, Yoon HK, Ko GY, Gwon DI, Kim EY, et al. Endovascular intervention for management of pancreatitis-related bleeding: a retrospective analysis of thirty-seven patients at a single institution. *Diagn Interv Radiol*. (Ankara, Turkey) 2015;21:140-7. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14085>.
- 3.- Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing Pancreatitis: Diagnosis, Imaging, and Intervention. *Radiographics*. 2014;34:1218-39. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>.
- 4.- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. (2013). Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- 5.- Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: the role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol*. 2011;66:164-75. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.09.003>.
- 6.- van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254-63. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>.
- 7.- Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098-1103. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.026>.
- 8.- Kapoor BS, Haddad HL, Saddekni S, Lockhart ME. Diagnosis and management of pseudoaneurysms: an update. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009;38:170-88. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2008.11.001>.
- 9.- Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, Ashley SW, Erturk SM, Banks PA, et al. CT-Guided Percutaneous Catheter Drainage of Acute Necrotizing Pancreatitis: Clinical Experience and Observations in Patients with Sterile and Infected Necrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:110-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1116>.
- 10.- Kirby JM, Vora P, Midia M, Rawlinson J. Vascular Complications of Pancreatitis: Imaging and Intervention. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:957-70. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9138-y>.
- 11.- Hyare H, Desigan S, Brookes JA, Guiney MJ, Lees WR. Endovascular management of major arterial hemorrhage as a complication of inflammatory pancreatic disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:591-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.02.035>.
- 12.- Segal D, Mortelé KJ, Banks PA, Silverman SG. Acute necrotizing pancreatitis: role of CT-guided percutaneous catheter drainage. *Abdom Imaging*. 2007;32:351-61. <https://doi.org/10.1007/s00261-007-9221-5>.
- 13.- Nicholson AA, Patel J, McPherson S, Shaw DR, Kessel D. Endovascular treatment of visceral aneurysms associated with pancreatitis and a suggested classification with therapeutic implications. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(8):1279-85. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000231948.08617.04>.
- 14.- Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(4):871-90. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2004.07.004>.
- 15.- Ferrucci JT, Mueller PR. Interventional approach to pancreatic fluid collections. *Radiol Clin North Am*. 2003;41(6):1217-26, vii. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14661667>.
- 16.- Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*. 2002;223:603-13. <https://doi.org/10.1148/radiol.2233010680>.
- 17.- Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg*. 2000;232:175-80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903593>.
- 18.- Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. 1994;193:297-306. <https://doi.org/10.1148/radiology.193.2.7972730>.
- 19.- Johnson CD, Stephens DH, Sarr MG. CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;156(1):93-5. <https://doi.org/10.2214/ajr.156.1.1898576>.

Alteraciones locales en pancreatitis aguda: manejo endoscópico

Pablo Muñoz Dimitrov

El desarrollo de colecciones pancreáticas es una complicación frecuente de la pancreatitis aguda moderada-severa y severa, siendo en menor medida producidas en contexto de pancreatitis crónica. Tras la revisión del consenso de Atlanta de 2012 se reclasificaron, según su fisiopatología, evolución y pronóstico (Figura 1).

La resonancia magnética se considera una técnica comparable a la tomografía computada con la ventaja de diferenciar de mejor manera la licuefacción en la necrosis; es por esto que es capaz de identificar elementos sólidos en donde la tomografía sugiere homogéneamente líquido.

En su evolución, estas colecciones pueden permanecer asintomáticas y muchas de ellas resolverse. En estos casos se aconseja el manejo expectante. En las persistentemente sintomáticas y en especial si existe infección asociada debe plantearse su drenaje.

Manejo de las colecciones pancreáticas

Históricamente el manejo de la necrosis aguda y la necrosis amurallada sobreinfectada se basaba en la necrosectomía quirúrgica con elevada mortalidad asociada. La aparición de la necrosectomía quirúrgica mínimamente invasiva y luego el acceso percutáneo demostraron menor mortalidad asociada principalmente a la disminución de la respuesta inflamatoria secundaria al acto quirúrgico y a la disfunción de órgano, que es lo que finalmente da cuenta de la mortalidad en pancreatitis aguda. En forma paralela se produjeron avances en el drenaje percutáneo mediado por radiología intervencional como también en el drenaje interno asistido por endoscopia. Es indudable que los cambios introducidos, principalmente en el área endoscópica, han cambiado el enfrentamiento de las colecciones pancreáticas agudas, pese a esto es necesario puntualizar que la cirugía es la terapia con mayor poder de resolución, siendo en la actualidad todavía necesaria en un número menor de pacientes. En este sentido, dividir la terapéutica en manejo percutáneo, endoscópico o quirúrgico como estrategias dicotómicas es un error. El manejo se debe realizar por un equipo multidisciplinario en donde una aproximación por peldaños ascendentes ha demostrado el mayor éxito. Si bien existen lineamientos comunes y algoritmos, en el manejo hay que considerar una serie de condiciones de entre las que destacan:

- a) **Gravedad del paciente:** No es lo mismo una colección que esté provocando solo mal vaciamiento gástrico al compararla a una necrosis aguda sobreinfectada con disfunción de órgano asociada e inestabilidad hemodinámica.
- b) **Características de la colección:** Un pseudoquiste se puede drenar fácilmente por punción única de estrecho calibre. Por contrapartida la necrosis amurallada posee un componente sólido el cual se puede licuar si dispone del tiempo suficiente, siendo en caso contrario la extracción mecánica el único camino para ella.
- c) **Tamaño:** En general, colecciones infectadas pequeñas (< 2 cm) pueden resolverse con uso de antibióticos sin intervención alguna.
- d) **Ubicación:** El drenaje endoscópico se reserva para colecciones adyacentes a la luz gástrica o intestinal. Para colecciones alejadas debe preferirse alternativas.

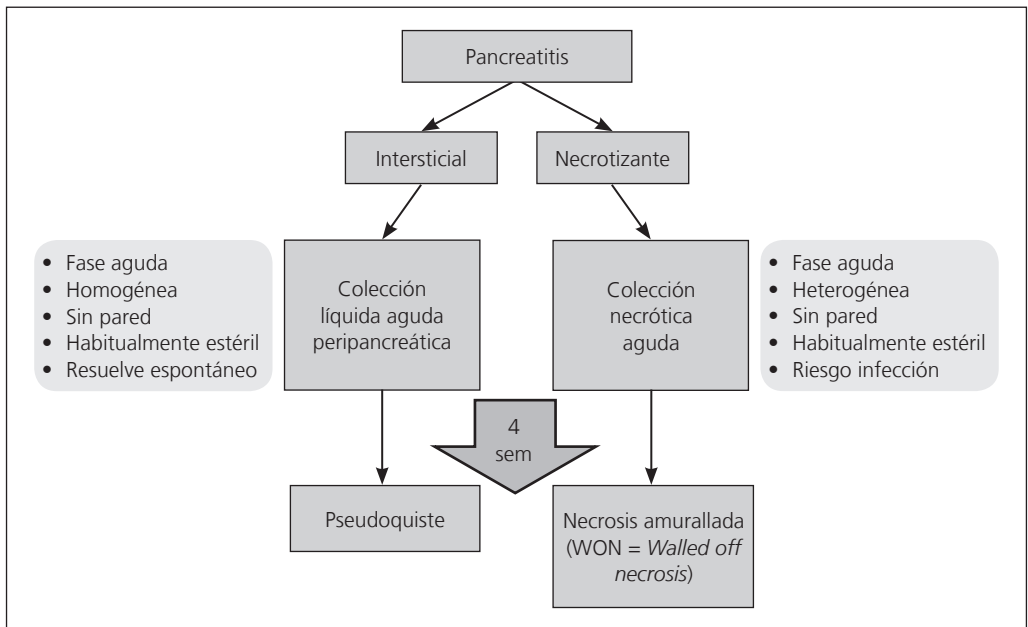


Figura 1. Clasificación de las colecciones peripancreáticas.

e) **Temporalidad:** Como se describió previamente, las colecciones menores a 2 semanas no pueden ser drenadas ya que no existe proceso de licuefacción aún. Por otro lado, el mayor éxito y seguridad se logra cuando las colecciones agudas han desarrollado una pseudopared, es decir, sobre las cuatro a seis semanas de evolución.

Teniendo en cuenta estos lineamientos generales, se puede entregar las siguientes propuestas para el manejo.

Indicación de drenaje

En términos muy generales se puede realizar un manejo contemplativo de las colecciones en pacientes que estén asintomáticos independiente del tamaño de la colección. Por contrapartida son indicación absoluta o relativa de drenaje:

- Obstrucción gastroduodenal por compresión.
- Infección que no se resuelve con terapia antibiótica.
- Compresión vascular significativa y riesgo de trombosis.
- Crecimiento persistente.
- Dolor.

Temporalidad

La pancreatitis aguda no es una enfermedad infecciosa en su origen, pero la infección cambia el pronóstico del paciente y se asocia a mortalidad. En este sentido un paciente que debuta con disfunciones severas y criterios de gravedad clínica, tal como no se beneficia del uso antibióticos inicialmente, tampoco se beneficia del drenaje de necrosis pancreática o peripancreática en la primera semana. En otras palabras, **el manejo quirúrgico inicial de la pancreatitis aguda debe desterrarse** dada la elevada mortalidad que conlleva. Solo puede considerarse en forma excepcional para manejo de un eventual síndrome compartamental refractario a terapia médica.

El escenario cambia con la sobreinfección que es inhabitual que ocurra durante la primera semana. El diagnóstico de sobreinfección no se basa en un único parámetro. La fiebre, reactantes de fase aguda e imágenes deben ser considerados. Un cambio en la curva térmica, deterioro clínico, disfunción de órgano nueva, inicio de vasopresores o la aparición de gas en una colección no intervenida entre otros, deben hacer plantear una sobreinfección. La punción con aguja fina, alguna vez considerada el estándar para el diagnóstico de infección, debe ser reservada para casos individualizados. Entre los argumentos en contra de su uso rutinario hay que considerar su tasa de falsos negativos y el riesgo de sobreinfectar una colección estéril y, si bien son argumentos válidos, el hecho fundamental es que habitualmente no cambia el esquema antibiótico pues los agentes infecciosos son bastante estereotipados en cada centro. En la práctica clínica, el inicio o suspensión de los antibióticos se basa en una decisión clínica según los criterios ya expuestos. La punción diagnóstica con aguja fina debe considerarse frente a pacientes con largas estadías hospitalarias que pudieran presentar agentes resistentes o en el caso de colecciones sobreinfectadas que no responden a terapia y en las que no es posible el drenaje.

Una colección sobreinfectada en términos generales debe ser drenada. Es entonces la temporalidad lo que condiciona la conducta. Si este escenario se presenta antes de las 2 semanas se considera que no existe licuefacción, por lo que la conducta es iniciar antibióticos y esperar la respuesta. Esto se traduce habitualmente en una estabilización de la condición clínica del paciente. De no ocurrir hay que considerar resistencia bacteriana o eventualmente aparición de agentes fúngicos (en casos seleccionados). Se debe evaluar caso a caso ajuste en la terapia. Si la sobreinfección ocurre después de la cuarta semana se debe plantear junto con inicio de antibióticos el drenaje. En plazos intermedios debe individualizarse la posibilidad de drenaje mediante el uso de imágenes contrastadas en el entendido que el drenaje antes de la formación de pseudopared se asocia a mayor morbilidad.

Abordaje del drenaje

El mayor desafío se establece con la necrosis amurallada sobreinfectada dado principalmente por su componente sólido. Por años el drenaje percutáneo (externo) fue considerado equivalente al drenaje endoscópico (drenaje interno). Antes de la introducción de la endosonografía, el drenaje endoscópico de las colecciones fue posible casi exclusivamente en los casos en que la colección produjo una compresión extrínseca sobre el estómago o duodeno. La EUS aumentó la factibilidad y la seguridad del drenaje. Sigue siendo una limitante la distancia entre la pared de la colección y del tubo digestivo. Los detalles técnicos del procedimiento de drenaje por endosonografía están descritos en el capítulo 4.

La masificación del uso de prótesis metálicas autoexpansibles de aposición de lumen para el uso endoscópico (Figura 2) ha demostrado una más rápida resolución y menor necesidad de cirugía al compararlo con series históricas. Del mismo modo el drenaje interno con uso de prótesis metálicas

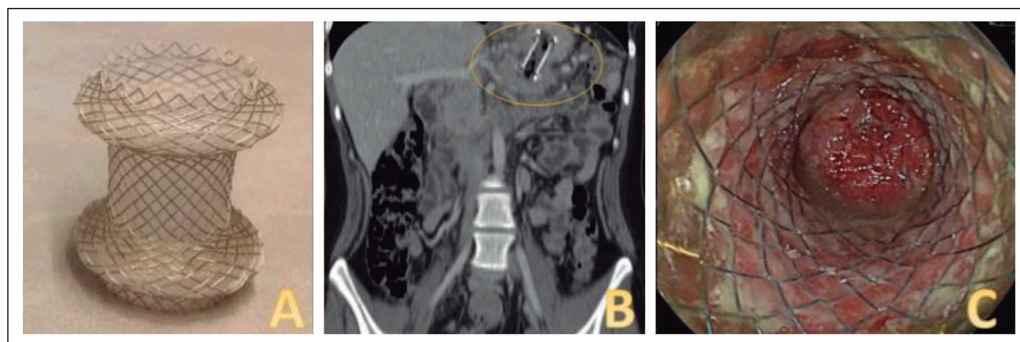


Figura 2. A: prótesis metálica autoexpansible de aposición de lumen. B: Tomografía computada prótesis instalada. C: Visión endoscópica prótesis previo a su retiro.

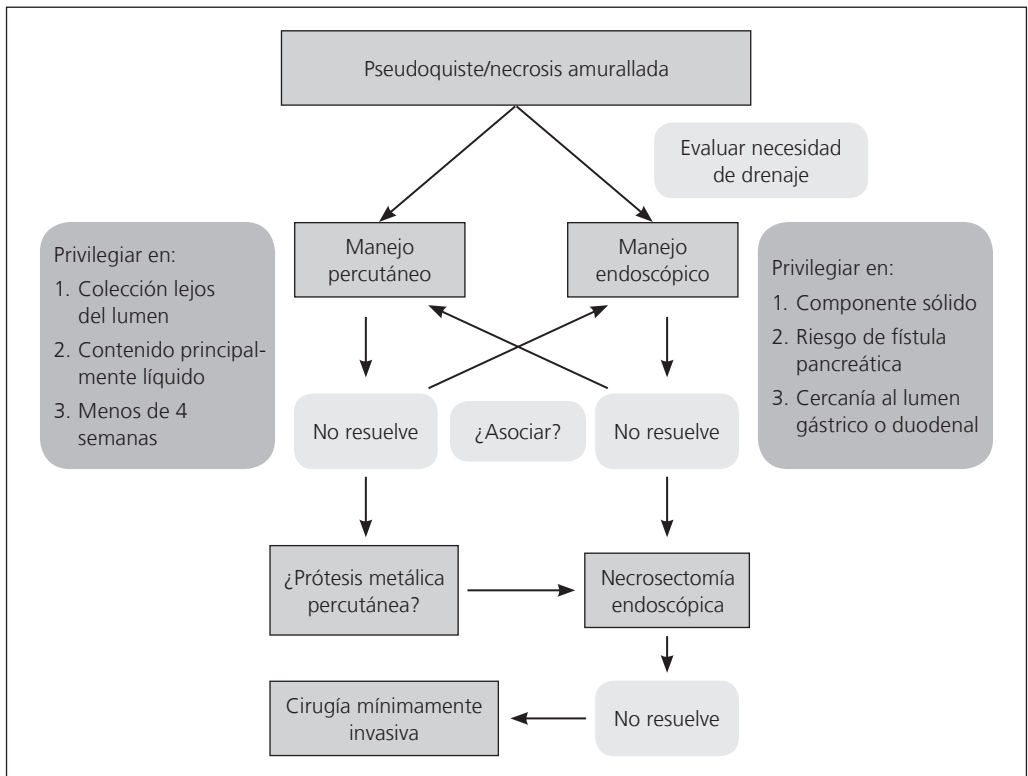


Figura 3. Algoritmo de manejo de las colecciones peripancreáticas.

al compararlo con uso de prótesis plásticas, se ha asociado a menor necesidad de aseo endoscópico o necrosectomía; bastando su sola instalación en el 40 a 50% de los casos para la resolución sin necesidad de necrosectomía endoscópica. Esto no quiere decir que el manejo endoscópico deba ser de elección en todos los pacientes pudiendo incluso asociarse a drenaje percutáneo (combinado) frente a grandes colecciones con lóculos que se alejan del lumen (Figura 3). En estos casos, además, se puede recurrir a la instalación de prótesis metálicas cubiertas sobre un trayecto percutáneo que permite realizar necrosectomía endoscópica por vía percutánea lo que se discutió en el capítulo de manejo por radiología intervencional. Pese a todos estos avances existentes, un porcentaje menor de pacientes fracasarán al manejo percutáneo y/o endoscópico y requerirán un manejo quirúrgico, siempre realizado por un equipo con experiencia y con una técnica mínimamente invasiva.

En conclusión, se enfatiza la necesidad de manejar pacientes con pancreatitis graves en centros con experiencia en donde exista un equipo multidisciplinario. El uso de antibióticos se reserva para la infección probable entregando muchas veces el tiempo necesario para lograr las mejores condiciones locales para el drenaje. La necesidad y tipo de drenaje debe individualizarse siendo las técnicas percutáneas, endoscópicas y quirúrgicas complementarias entre sí, pero privilegiando las dos primeras si están disponibles.

Referencias

- 1.- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62:102-11.

- 2.- Rana SS, Gupta R, Kang M, Sharma V, Sharma R, Gorski U, Bhasin DK. Percutaneous catheter drainage followed by endoscopic transluminal drainage/necrosectomy for treatment of infected pancreatic necrosis in early phase of illness. *Endosc Ultrasound*. 2018;7:41-7.
- 3.- Rana SS, Sharma V, Sharma R, Gupta R, Bhasin DK. Endoscopic ultrasound guided transmural drainage of walled off pancreatic necrosis using a "step-up" approach: A single centre experience. *Pancreatology*. 2017;17:203-8.
- 4.- Liu P, Song J, Ke H, Lv N, Zhu Y, Zeng H, et al. Double-catheter lavage combined with percutaneous flexible endoscopic debridement for infected pancreatic necrosis failed to percutaneous catheter drainage. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:155.
- 5.- Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, et al. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22:2256-70.
- 6.- Chang YC. Is necrosectomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis? Is a paradigm shift needed? *World J Gastroenterol*. 2014;20:16925-34.
- 7.- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-81.
- 8.- Pezzilli R, Zerbi A, Campa D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2015;47:532-43.
- 9.- Walter D, Will U, Sánchez-Yague A, Brenke D, Hampe J, Wollny H, López-Jamar JM, et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study. *Endoscopy*. 2015;47:63-7.
- 10.- Van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-32.
- 11.- Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic Pseudocysts: Advances in Endoscopic Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:9-27.

Sección 3

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS DEL PÁNCREAS

Enfermedad por IgG4

Daniel Erlij Opazo

En medicina, existen entidades que han sido calificadas como “los grandes simuladores”, en relación a las numerosas y variadas manifestaciones multisistémicas que imitan a otras patologías. Históricamente la sífilis se ha llevado el primer lugar en esta denominación, seguida de cerca por la tuberculosis, el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis y algunas neoplasias. Sin embargo, hace ya varios años, se sumó a esta lista la enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4), con una enorme cantidad de publicaciones que hacen referencia a las múltiples caras de la enfermedad, destacando la frecuente similitud con neoplasias, especialmente tumores sólidos. Si bien en 1961 se describió esta entidad en un escenario de pancreatitis con hipergammaglobulinemia, recién en el año 2001, en Japón, se asoció específicamente a la inmunoglobulina G subclase 4 (IgG4). A pesar de ello, no fue hasta el año 2011 en un consenso realizado en Boston, donde se definieron los criterios y la denominación de lo que hoy conocemos como ER-IgG4. El conocimiento de esta nueva enfermedad, permitió englobar numerosas patologías de etiología antes desconocida, cada una de ellas con nombre propio (por ejemplo la tiroiditis de Riedel), como parte de las diversas expresiones de la ER-IgG4.

Fisiopatología

La ER-IgG4 es una enfermedad fibroinflamatoria crónica sistémica. Su nombre sugiere un vínculo entre la IgG4 y las manifestaciones clínicas, pero ¿cuál es realmente el rol de dicha inmunoglobulina en la enfermedad? La IgG4 constituye menos del 5% de la IgG total en personas sanas, siendo la subclase menos numerosa. Al igual que con la IgE, su producción es controlada por células T Helper 2 (Th2) y no tiene la capacidad para activar efectivamente la vía clásica del complemento, razón por la cual, su rol en la respuesta inmune se considera marginal. El aumento de sus niveles en la ER-IgG4 es representación de un proceso fibroinflamatorio relacionado a una respuesta Th2 y Treg (linfocitos T reguladores), por lo tanto, la IgG4 es un marcador de la enfermedad y no tiene un rol patogénico, más aún cuando es sabido que no tiene la capacidad para unirse a las células epiteliales de los órganos involucrados. La respuesta Th2, vía interleukina 4, 5 y 13 genera un aumento en eosinófilos tanto en sangre como en tejidos, además de elevación de IgE. La respuesta Treg, a través de interleukina 10, genera una proliferación policlonal linfoplasmocitaria con aumento de la producción de IgG4 y, a través de TGF- β (factor de crecimiento transformante β), una proliferación de fibroblastos y la generación de fibrosis. Es así como la ER-IgG4 puede asociarse a fenómenos inflamatorios localizados que muchas veces se manifiestan como “pseudotumores” o “tumores inflamatorios”, aspecto clave que explica su capacidad para simular diversas neoplasias. Así mismo, su potencial fibrogénico la hace ser parte del diagnóstico diferencial de fibrosis retroperitoneal u otros cuadros similares.

Histopatología

La comprensión del fenómeno fisiopatológico permite entender los hallazgos histológicos, en relación al infiltrado linfoplasmocitario en el tejido, el cual debe ser policlonal, pues no se trata de un fenómeno neoplásico, diferencia fundamental con patologías como los linfomas. La inmunohistoquímica evidenciará positividad para IgG4 en los plasmocitos, siendo significativo cuando, del total de plasmocitos positivos para IgG, más del 40% lo son específicamente para IgG4. Por otro lado, el fenómeno fibrótico tendrá a la biopsia un patrón característico de fibrosis “arremolinada” o “estoriforme” (Figura 1).

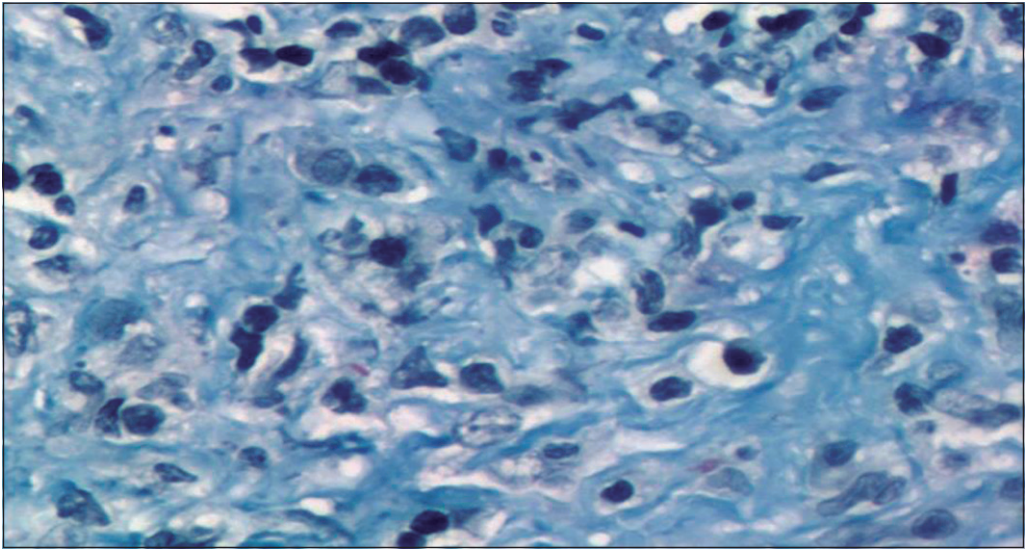


Figura 1. Imagen de fibrosis "estoriforme" (arremolinada) asociada a infiltrado linfoplasmocitario en biopsia renal de un paciente con nefritis intersticial relacionada a IgG4 (Masson, 200x).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones estarán en relación a la formación de pseudotumores (tumores inflamatorios en base a infiltrado linfoplasmocitario) o a fenómenos fibróticos. Los pseudotumores pueden generar masas o nódulos en múltiples localizaciones. La más clásica es a nivel de la cabeza del páncreas, pero pueden encontrarse también a nivel de glándulas salivales, ganglios, parénquima pulmonar, hígado, entre otras. La infiltración linfoplasmocitaria de serosas puede manifestarse como derrames, en especial a nivel pleural y pericárdico, y a nivel aórtico, puede expresarse como una aortitis. La ER-IgG4 puede afectar a uno o más órganos de manera sincrónica o metacrónica. El compromiso que con mayor frecuencia puede manifestarse como afección monoorgánica es el pancreático. En el resto de los casos, suele encontrarse afectación de otros órganos simultáneamente. El inicio de la enfermedad suele ser subagudo y es rara la asociación a síntomas constitucionales, situación importante para el diagnóstico diferencial con neoplasias.

La ER-IgG4 suele afectar principalmente a varones mayores de 50 años, con relación de 3,7 a 5,7: 1 respecto de las mujeres. La excepción la constituyen las formas de cabeza y cuello que son más frecuentes en mujeres. El 40% de los pacientes presenta manifestaciones alérgicas, como dermatitis, sinusitis crónica y asma.

Compromiso órgano-específico

Páncreas: Debido a que el compromiso pancreático es el más frecuente y relevante, se tratará en un capítulo específico.

Glándulas salivales y lagrimales: Más común en mujeres. La afectación de las glándulas submandibulares, expresada como un aumento de volumen uni o bilateral, fue conocida históricamente como tumor de Küttner, hasta que la descripción de la ER-IgG4 permitió incluirla como una de sus manifestaciones. La afectación de glándulas lagrimales se acompaña muchas veces de compromiso de tejidos blandos orbitarios, siendo parte del diagnóstico diferencial de pseudotumor orbitario. El

compromiso simultáneo lagrimal y salival fue conocido por mucho tiempo como el síndrome de Mikulicz, el cual puede asociarse a síntomas sicca (xeroftalmia y xerostomía), los cuales suelen ser leves, lo que permite diferenciarlo del síndrome de Sjögren, donde dichos síntomas son mucho más intensos.

Ganglios linfáticos: El infiltrado linfoplasmocitario puede generar un importante aumento de volumen ganglionar, sea en relación al órgano comprometido o como poliadenopatías generalizadas. Considerando el fantasma del linfoma en este escenario, resulta clave recalcar algunos aspectos: el cuadro de poliadenopatías de la ER-IgG4 no suele asociarse a síntomas B (baja de peso, fiebre y sudoración nocturna), no suele elevar considerablemente la velocidad de eritrosedimentación (VHS) y tampoco los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). A pesar de ello, siempre el examen definitivo para hacer la diferencia será la biopsia de ganglio.

Sistema respiratorio: El compromiso pleural con la consiguiente formación de derrame es una manifestación conocida y ampliamente descrita, sin embargo, existe también afectación parenquimatosa expresada como nódulos o masas pulmonares, imágenes tipo vidrio esmerilado, bronquiectasias e incluso enfermedad pulmonar difusa.

Aorta: Puede producirse aortitis principalmente en la aorta abdominal, pero también hay reportes de afectación torácica. El infiltrado inflamatorio es principalmente de adventicia, pero puede también comprometer la capa media, observándose infiltrado eosinofílico.

Cardiológico: El compromiso más comúnmente descrito es el pericárdico, manifestado como derrame y pericarditis constrictiva (Figura 2).

Retroperitoneo: Consiste en una de las manifestaciones fibróticas más conocidas. Antiguamente descrita como la enfermedad de Ormond, se sabe actualmente que dicha fibrosis retroperitoneal constituye una más de las caras de la ER-IgG4 que muchas veces está acompañada de compromiso de otros órganos, lo que permite sospechar el diagnóstico. De hecho, existe un estudio que determinó que cuando existe fibrosis retroperitoneal relacionada a IgG4, prácticamente en la totalidad de los casos se encuentra afectación de otro órgano. De ahí la importancia, ante la sospecha de ER-IgG4, de buscar siempre compromiso de otros órganos.

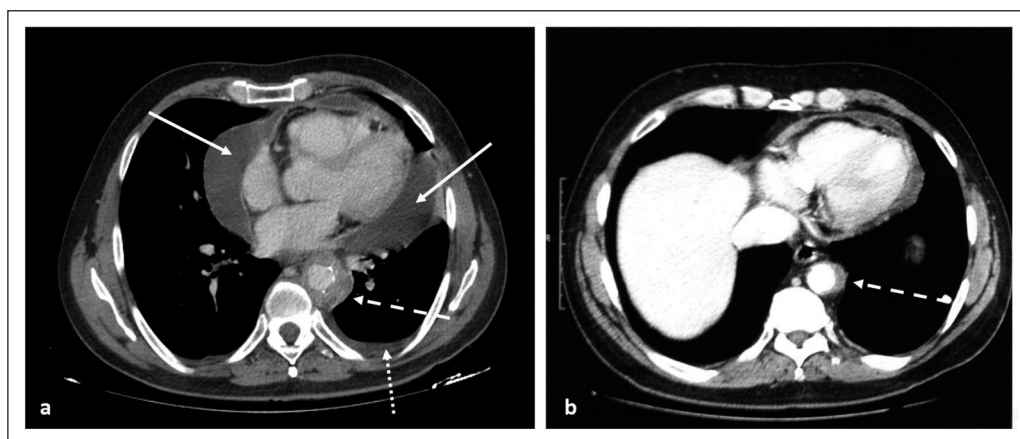


Figura 2. a: Tomografía axial computada de paciente con ER-IgG4 que muestra importante derrame pericárdico (flechas blancas), engrosamiento de la pared de la aorta (flecha discontinua) y derrame pleural izquierdo (flecha punteada); **b:** Mismo paciente luego de 1 mes de tratamiento con 40 mg de prednisona, con dramática disminución de las alteraciones descritas.

Riñones: La manifestación más frecuentemente asociada es la nefritis intersticial que suele cursar con hipocomplementemia y eosinofilia. Muchas veces se observa nefromegalia y menos frecuentemente la presencia de lesiones pseudotumorales.

Sistema digestivo: Si bien la afectación pancreática es la más frecuente, puede existir compromiso de vesícula y vía biliar, donde la ER-IgG4 puede presentarse como una colangitis esclerosante o simular un cáncer de vesícula biliar o un colangiocarcinoma. Están también publicados casos de ER-IgG4 simulando tumores esofágicos e intestinales, entre otros.

Laboratorio

Dentro de los exámenes de laboratorio básicos, el hemograma suele ser normal y los parámetros inflamatorios rara vez se alteran. Si bien el recuento de IgG total puede estar elevado, el parámetro más importante es el nivel específico de la subclase IgG4. Es por eso que siempre ante la sospecha de ER-IgG4, debe solicitarse recuento de subclases de IgG. El valor de corte para IgG4 en suero es 135 mg/dL, pero es sumamente importante tener en cuenta que existe hasta un 30% de casos de ER-IgG4 en que las concentraciones de IgG4 son normales. Por otro lado, se ha descrito elevación de dichos niveles en patologías tan diversas como neoplasias de diversos orígenes, pancreatitis, cirrosis hepática y enfermedad inflamatoria intestinal. Es por ello que algunos estudios han buscado valores de IgG4 que otorguen mayor especificidad diagnóstica y actualmente está descrito que cuando el valor obtenido es al menos 2 veces el de corte, es decir, desde 270 mg/dL o más, es altamente probable que se trate efectivamente de una ER-IgG4. Llamativamente, otro estudio encontró que ese mismo valor predecía un mayor riesgo de compromiso multiorgánico.

Criterios diagnósticos

Resumiendo los aspectos descritos, es fácil entender la composición de los criterios diagnósticos y la relevancia de cada uno en particular. Los tres criterios son: clínico, serológico e histológico. Estos criterios dejan claro que el aspecto serológico es el de menor peso, por las razones descritas en el punto anterior (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos ER-IgG4

Criterio diagnóstico	Definitivo	Probable	Posible
Clínico: Edema o formación de masa (pseudotumor) en uno o más órganos, descrito clínica o imagenológicamente	√	√	√
Serológico: Nivel sérico de IgG4 mayor a 135 mg/dL	√		√
Histológico: - Marcado infiltrado linfoplasmocitario - Más de 10 plasmocitos IgG4 positivos por campo mayor con una relación plasmocitos IgG4 positivos/plasmocitos IgG positivos mayor a 40% - Fibrosis de patrón estoriforme (arremolinado)	√	√	

Diagnóstico diferencial

La ER-IgG4 debe estar presente dentro del diagnóstico diferencial de todo paciente con:

- Tumor pancreático u otros tumores sin síntomas sistémicos ni alteraciones de laboratorio básicas.
- Poliadenopatías, en especial en ausencia de síntomas B.
- Derrame pleural y nódulos pulmonares.
- Derrame pericárdico y pericarditis constrictiva.
- Nefritis intersticial, en especial hipocomplementémica.
- Aumento de volumen de glándulas submandibulares, asociado o no a síntomas sicca.
- Fibrosis retroperitoneal.
- Aortitis.

La clave en estos casos, es la biopsia evidenciando infiltrado linfoplasmocitario, con inmunohistoquímica positiva para plasmocitos IgG4. La excepción la constituye la aortitis, en la cual no es factible la realización de este procedimiento como primera opción.

Tratamiento

El pilar básico del tratamiento de la ER-IgG4 y cualquiera de sus manifestaciones, son los **corticoides**. Al respecto, existen dos esquemas recomendados. El esquema japonés hace referencia al uso de prednisona a dosis de 0,6 mg/Kg/día por 2 a 4 semanas, seguido por disminución progresiva de la dosis hasta llegar a 5 mg/día a los 3-6 meses con una terapia de mantención con 2,5-5 mg/día por 3 años. El otro esquema es el propuesto por la Clínica Mayo, el cual consiste en prednisona a dosis de 40 mg/día por 4 semanas, seguido por disminución progresiva hasta la suspensión del fármaco a los 3 meses. En la práctica, la decisión del tiempo de terapia se toma en vista de la manifestación clínica y la respuesta inicial. La mayoría de las veces, la terapia esteroideal es suficiente por sí sola (Figura 2 b), pero según el caso, puede asociarse un **inmunosupresor**, sea para ahorrar corticoides o por respuesta insuficiente a los mismos. Al respecto se ha descrito el uso de metotrexato, azatioprina y micofenolato, destacando el uso cada vez más difundido de **rituximab** para casos refractarios. Menos evidencia existe con **abatacept**, pero los reportes de casos tratados con este fármaco biológico, han sido promisorios. Debe destacarse que la mayor efectividad del tratamiento está en relación a las manifestaciones inflamatorias, mientras que la respuesta terapéutica de los fenómenos fibróticos como la fibrosis retroperitoneal es mucho menos marcada. Está ampliamente descrito que al iniciar tratamiento, se evidencia una disminución de los niveles de IgG4 en muchos casos e incluso se ha visto que el aumento de los niveles intratratamiento podría predecir recaídas. Sin embargo, esto no puede asumirse como una generalidad, pues en varios casos no se observa dicha situación.

Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes es de suma importancia, pues si bien la respuesta a tratamiento puede ser excelente inicialmente, la tasa de recaídas supera muchas veces el 25%. El seguimiento debe ser siempre clínico y/o imagenológico. Como ya se describió, el monitorear el tratamiento exclusivamente con niveles de IgG4 es insuficiente y en algunos casos confundente. De todas formas, se ha descrito que aquellos pacientes con valores de IgG4 sobre 270 mg/dL al inicio del tratamiento, presentan mayor riesgo de recaídas. Según el caso, puede ser útil el uso del PET/CT para seguimiento, pero no se necesita de rutina.

En resumen, la ER-IgG4 es una enfermedad fibroinflamatoria crónica con múltiples manifestaciones, que se sospecha clínicamente, se complementa con niveles séricos de IgG4 y se confirma

con la histología, a través de un infiltrado linfoplasmocitario IgG4 positivo y la presencia de fibrosis estoriforme. Manifiesta buena respuesta a corticoides y debe monitorearse estrechamente por el riesgo de recaídas.

Referencias

- 1.- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-51.
- 2.- Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):27-31.
- 3.- Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:733-43.
- 4.- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680.
- 5.- Karim AF, Verdijk RM, Guenoun J van Hagen PM, van Laar JA. An inflammatory condition with different faces: Immunoglobulin G4-related disease. *Neth J Med*. 2016;74(3):110-5.
- 6.- Pérez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol*. 2013; 32(9):1267-73.
- 7.- Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):88-94.

Pancreatitis autoinmune

Zoltán Berger Fleiszig y Andrea Jiménez Herlitz

La pancreatitis autoinmune (PAI) fue descrita por primera vez por el grupo de Henri Sarles hace más de 40 años. Sin embargo, solo en los últimos 15 años, se conoció más sobre el mecanismo patológico de la enfermedad y su relación con la IgG4. La nomenclatura “autoinmune” y su clasificación han sido ampliamente aceptadas en estos años. La etiología autoinmune ha formado parte de la clasificación TIGAR-O de la pancreatitis crónica (PC) y ha sido considerada responsable del 2-3% de las PC. Sin embargo, no hay evidencias de que se trate del mismo cuadro, no hay datos de la importancia de IgG4 en estos casos, sino solo asociación con otras enfermedades autoinmunes. En nuestra experiencia la PAI es incomparablemente más frecuente que 2-3% de PC. Según la opinión de los autores, la entidad que en nuestros días consideramos PAI, no forma parte de la PC: es diametralmente diferente del punto de vista del cuadro clínico, histología, tratamiento y pronóstico. La PC es una enfermedad irreversible, progresiva, no tiene tratamiento curativo, y lleva a una insuficiencia exo y endocrina pancreática. Las características de PAI se detallan en el siguiente capítulo.

Una enfermedad autoinmune

La autoinmunidad es una reacción adquirida del organismo en contra de autoantígenos. La enfermedad autoinmune se manifiesta cuando esta reacción provoca daño en algún órgano. La PAI es una inflamación particular del páncreas que presenta infiltración linfoplasmocitaria del parénquima pancreático con fibrosis en remolino y venulitis obliterante. La presencia de plasmocitos positivos a IgG4 es parte de los hallazgos histológicos. Además de los linfocitos B se encuentran también linfocitos T, predominantemente T reguladores, que a su vez activan la producción de citokinas.

La PAI ha sido considerada como parte de la enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4), una enfermedad fibroinflamatoria sistémica, cuyo nombre sugiere un vínculo entre la IgG4 y las manifestaciones clínicas (ver capítulo anterior). Se detectaron también numerosos autoanticuerpos en PAI, contra la lactoferrina, anhidrasa carbónica, inhibidor de tripsina (PSTI), alfa-2 amilasa y colágeno tipo IV. Estos autoanticuerpos fueron de alguna manera involucrados en el mecanismo patológico de la PAI, pero no se ha logrado demostrar importancia clara de ninguno de ellos. Se encontró también un autoanticuerpo contra una proteína similar a una de las proteínas de *Helicobacter pylori* (PBP = Plasminogen-Binding Protein).

En Japón se describieron algunas alteraciones genéticas en células B y células T, CD4 y CD8. Además, encontraron algunas mutaciones menores de CFTR que parece un cofactor en la enfermedad, se demostró su defecto funcional en PAI activa y su recuperación después del tratamiento con esteroides.

En suma, muchos datos avalan el mecanismo autoinmune en la fisiopatología de la PAI, en especial de la enfermedad sistémica relacionada a IgG4, pero faltan detalles de gran importancia para comprender los procesos de la inflamación.

Clasificación histológica y clínica

Desde el punto de vista histológico, existen dos tipos de PAI:

Tipo 1: Pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP). El hallazgo histológico es un infiltrado linfoplasmocitario periductal, fibrosis en remolino (“storiform” en la literatura inglesa) y venulitis obliterativa. La proporción de plasmocitos positivos a IgG4 es alta, aun en casos con IgG4 sérica normal.

Tipo 2: Pancreatitis idiopática ductocéntrica (PIDC). El hallazgo histológico predominante es la lesión epitelial granulocítica con obliteración ductal consecutiva. Linfocitos también pueden estar presentes, con escasa positividad a IgG4.

La clasificación histológica tiene el inconveniente habitual en las enfermedades pancreáticas: el páncreas es de difícil acceso y obtener una biopsia evaluable por punción, con las condiciones técnicas actuales, solo se logra en algunas ocasiones, por lo que el diagnóstico histológico realmente fidedigno con frecuencia requiere resección y estudio de la pieza quirúrgica. Por consiguiente, es necesario encontrar otros criterios diagnósticos para la diferenciación de los dos tipos de la enfermedad. Existen diferencias clínicas importantes entre los dos tipos de la PAI que se resumen en la Tabla 1. En PAI tipo 1 hay una predominancia masculina, la edad promedio es desde la quinta a sexta década de vida y aproximadamente un tercio de los pacientes tiene recurrencia durante los siguientes años. En cambio, el tipo 2 es una enfermedad de pacientes más jóvenes, sin predominancia masculina y la recurrencia es de excepción. Al enfrentar al paciente con diagnóstico de PAI, la clasificación puede ser difícil: la imagen radiológica y la respuesta a prednisona es similar en los dos tipos. El rendimiento de IgG4 para el diagnóstico de PAI tipo 1 ni en las publicaciones más optimistas supera el 70%. El compromiso de otros órganos no siempre está presente y con frecuencia ocurre más tarde, al seguir la evolución del paciente. El caso es similar en el tipo 2 con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que con frecuencia se manifiesta años más tarde que la PAI. Por consiguiente, hay un grupo de pacientes en quienes la tipificación clínica no es factible en el momento del diagnóstico. Para estos casos se sugirió la introducción de otra clase de la enfermedad denominada "Not Otherwise Specified" (NOS). Aunque esta clase probablemente representa una mezcla de casos de tipo 1 seronegativos y tipo 2 sin asociación a EII, parece útil para la práctica clínica cotidiana.

Diagnóstico

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la PAI no es típico. Los pacientes consultan con síntomas variados siendo frecuente la ictericia obstructiva por la compresión extrínseca del colédoco intrapancreático, producida por el aumento de volumen pancreático, sea focalizado en la cabeza o difuso en el páncreas entero. Otros acuden al médico por dolor abdominal, generalmente más intenso después de comer o pancreatitis aguda leve (pero con recuperación lenta). Otros pacientes tienen solo síntomas inespecíficos, generales. Prácticamente nunca se observan pacientes con pancreatitis aguda grave.

Tabla 1. Características de los dos tipos de PAI

	Tipo 1	Tipo 2
Género	Dominantemente hombres	Sin diferencia
Edad	Desde 5ª década	Jóvenes, < 30 años
Síntoma dominante	Ictericia	Dolor
IgG4	Elevada en 70%	Normal
Enfermedades asociadas	Relacionadas a IgG4	Enfermedad inflamatoria intestinal
Respuesta a esteroides	Rápida, completa	Rápida, completa
Recaída	Un tercio	Rara

Exámenes de laboratorio, rendimiento de IgG4

Una vez surge la sospecha de PAI, el paso siguiente es la determinación de IgG4 y las otras subclases de IgG, paralelamente con la solicitud de imágenes. Un alza significativa, sobre 200 mg/dl de IgG4 argumenta fuertemente a favor del diagnóstico de PAI, pero no lo comprueba ya que existen niveles elevados de IgG4 en otras enfermedades, desgraciadamente, aunque excepcional, aun en cáncer de páncreas. En la práctica clínica, la normalidad de IgG4 no descarta PAI. Su nivel es normal en todos los casos de PAI tipo 2 y su rendimiento es también variable en el tipo 1, fluctuando entre 40 a 70%. Como dijo uno de los más famosos expertos en ER IgG4, Stone: aumento de IgG4 no es necesario ni suficiente para el diagnóstico de PAI. Otros exámenes de laboratorio incluyen las enzimas pancreáticas, pruebas hepáticas, ambas con frecuencia alteradas en PAI. Los diferentes autoanticuerpos ya detallados previamente tienen valor diagnóstico muy bajo. Se puede encontrar alza de IgE en algunos casos, raramente también eosinofilia, sobre todo en tipo 1.

Imágenes

El pilar fundamental del diagnóstico es la radiología. En algunos casos ya con la ecomotografía abdominal se pueden observar alteraciones características del páncreas, sin embargo, la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) son incomparablemente más sensibles en el diagnóstico. La infiltración linfoplasmocitaria e inflamación se traducen en aumento de volumen difuso o focal del páncreas. Se forma un "halo" hipodenso alrededor del páncreas, dándole la imagen típica de "salchicha" (Figura 1).

Generalmente, a diferencia de la pancreatitis aguda (PA) habitual, no se ve líquido libre extrapancreático. En las formas focales, se puede observar imagen pseudotumoral, pero es más frecuente solo ver diferencias en la densidad y captación del medio de contraste. Si la lesión focal se encuentra en la cabeza, puede verse dilatación del conducto pancreático en cuerpo y cola, pero solo leve al comparar con lo visto en cáncer de páncreas (CaPa) y con contornos regulares, diferente de lo habitual en pancreatitis crónica (PC) (Figuras 2 y 3).

Enfermedades asociadas

Son de gran importancia para establecer el diagnóstico. Con los mismos exámenes de imagenología, se puede detectar el compromiso renal o de las vías biliares intra y extrahepáticas, que ocurren en forma sincrónica en algunos casos. Otra manifestación intraabdominal puede ser la fibrosis retroperitoneal, que es generalmente metacrónica, precede la enfermedad u ocurre posteriormente.

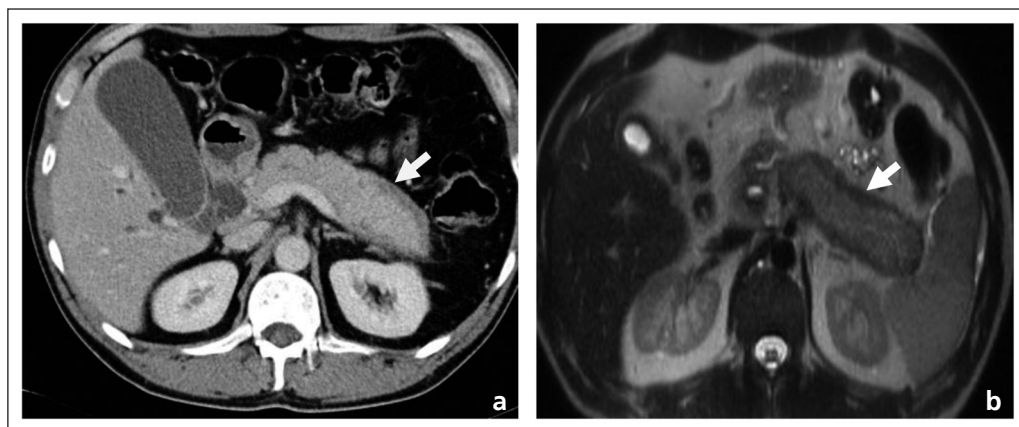


Figura 1. a: Aumento del volumen del páncreas y halo peripancreático con TC; **b:** Imagen típica de "salchicha" con RM.

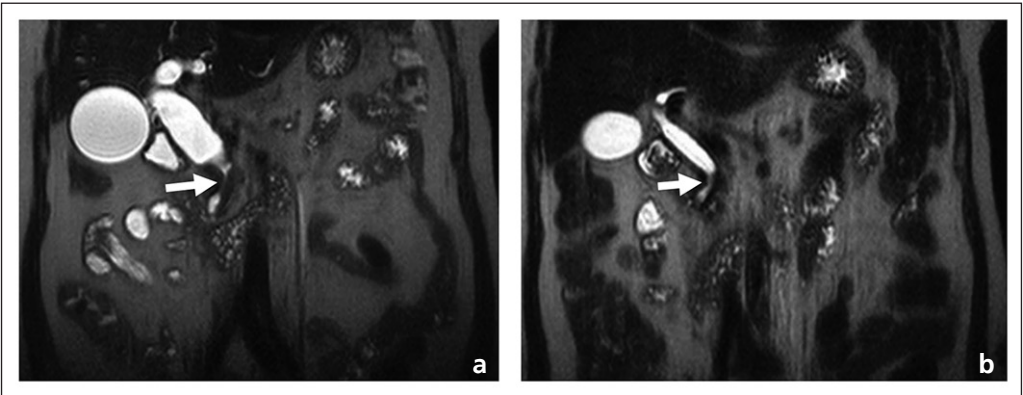


Figura 2. Pancreatitis focal en la cabeza. **a:** Antes del tratamiento, con estenosis severa del colédoco intrapancreático (flecha) **b:** Después de 4 semanas de tratamiento con prednisona, recuperación casi completa del diámetro del colédoco intrapancreático (flecha).

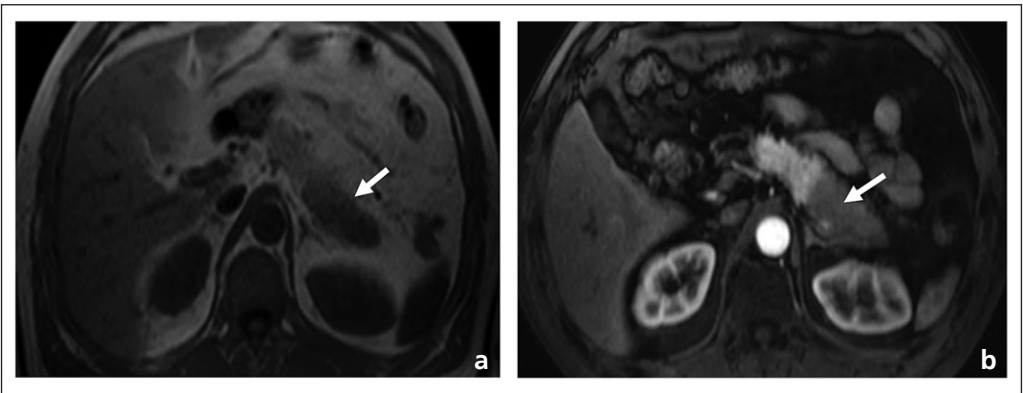


Figura 3. Pancreatitis focal en la cola del páncreas: **a:** Menor intensidad; **b:** Menor captación de contraste.

Las otras enfermedades asociadas al tipo 1 están detalladamente descritas en el capítulo previo. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), generalmente, ocurre antes o después de la PAI tipo 2. Si la PAI se asocia a una EII tratada, siempre hay que descartar la posibilidad de pancreatitis por drogas (azatioprina, sulfasalazina, etc.).

Endosonografía (EUS)

Una vez se sospecha PAI, pero no se logra confirmarla con el conjunto de cuadro clínico, laboratorio e imágenes, la EUS sería el método ideal, que une las posibilidades de obtener imágenes de alta resolución y también permite la punción diagnóstica. Como ya detallamos, la biopsia es idealmente la base del diagnóstico definitivo. Sin embargo, el diagnóstico histológico certero de PAI requiere un cilindro de tejido y no solo estudio citológico de material obtenido por aspiración con aguja fina. El estudio citológico positivo permite el diagnóstico de cáncer, pero la ausencia de malignidad y la presencia de infiltración linfoplasmocitaria en este tipo de muestra no es suficiente para confirmar PAI y descartar CaPa. Con el avance en los últimos años, las nuevas agujas ya permiten tomar verdaderas biopsias del tejido pancreático y han mejorado considerablemente el rendimiento diagnóstico. En la actualidad, la biopsia por EUS es parte deseable del diagnóstico, en particular en ausencia de alza de IgG4 y/o de compromiso de otros órganos, es decir, prácticamente en todos los casos de PAI tipo 2.

Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Es un método sensible para detectar las estrecheces, con frecuencia múltiples del conducto pancreático, sin dilatación importante. Permite descartar patología de la papila y tomar biopsias para búsqueda de infiltración linfoplasmocitaria con alta proporción de células IgG4 positivas. El objetivo clínico de CPRE es frecuentemente la resolución de la ictericia obstructiva. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de CPRE no es mayor al comparar con la resonancia magnética y colangiografía. Además, la colocación de *stent* biliar es raramente necesaria siendo la respuesta al tratamiento muy rápida con desaparición de la ictericia obstructiva después de los primeros 7-10 días de tratamiento. Aunque las complicaciones de la CPRE no son muy frecuentes, es indudablemente un procedimiento con riesgos inherentes, incluyendo contaminación bacteriana de la vía biliar, que a su vez interfiere con el tratamiento con esteroides e inmunomoduladores y puede dificultar la terapia adecuada de la enfermedad. Como todos los procedimientos de riesgo, solo está indicado cuando puede mejorar el diagnóstico y/o tratamiento y evolución de la enfermedad. Según la opinión de los autores de este capítulo, no es el caso en la PAI y generalmente no realizamos CPRE en nuestros pacientes.

Tratamiento de prueba

Es una conducta discutida y su importancia disminuirá con la factibilidad de biopsia pancreática adecuada para el diagnóstico de PAI. Sin embargo, en nuestros días, todavía puede ser útil para evitar cirugías innecesarias cuando hay sospecha de tumor. La respuesta a prednisona figura entre los criterios diagnósticos de PAI, independiente de su tipo (1 o 2). Esta respuesta es rápida, fácilmente detectable con exámenes simples de laboratorio en ictericia obstructiva que desaparece en 7-10 días. La mejoría en la morfología del páncreas es también demostrable con un control precoz con imagen, preferentemente con RM. La pérdida de dos semanas no cambia las opciones de resecabilidad de un cáncer de páncreas. Por consiguiente, la terapia de prueba solo tiene lugar con las siguientes condiciones:

- EUS y biopsia no está disponible o su resultado no es informativo.
- El control por laboratorio e imagen es precoz.
- Control conjunto entre gastroenterólogo y cirujano.
- Si no hay mejoría muy significativa, se suspende el tratamiento y se programa cirugía a la brevedad.

A diferencia de estos casos con duda diagnóstica, el control por imagen en PAI claramente diagnosticada debe realizarse después de 12-14 semanas de prednisona para demostrar la recuperación completa esperable, el control precoz no es necesario.

Cirugía

Es el último recurso en PAI, siendo la única enfermedad pancreática curable con tratamiento médico, (casi) etiológico. Sin embargo, en el mundo entero el resultado definitivo de la histología en 2-5% de las cirugías pancreáticas es PAI, a pesar del diagnóstico preoperatorio de enfermedad maligna. En nuestra experiencia inicial también figuran pacientes operados, en su gran mayoría por incertidumbre en el diagnóstico y sospecha persistente de cáncer. Una observación interesante es que ninguno de estos pacientes experimentó recurrencia posterior de la enfermedad, a pesar de histología compatible con PAI tipo 1. Sin embargo, el número de pacientes operados es bajo y en otras series observaron recaída también en pacientes operados previamente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la PAI no es siempre fácil, el problema principal tiene dos aristas: la duda más frecuente es distinguir la PAI de un cáncer de páncreas y evitar la cirugía innecesaria, pero no inocua. Resumimos algunos criterios de diagnóstico diferencial en las Tablas 2 y 3. El otro extremo ocurre

en forma más infrecuente: cuando se encuentra una alteración de imagen compatible con PAI en pacientes asintomáticos (u oligosintomáticos) con IgG4 normal y sin compromiso de otros órganos. En estos casos surge la duda: ¿vale la pena iniciar tratamiento? ¿Es una enfermedad real o solo un hallazgo sin importancia? La solución definitiva en ambos casos sería una biopsia de páncreas. El rendimiento de la punción con aguja fina guiada por endosonografía (EUS) es desgraciadamente bajo. Como se mencionó antes, ya se comercializaron nuevos tipos de aguja, que permiten tomar muestra no solo citológica, sino un pequeño cilindro de tejido, más cercano a una biopsia y el rendimiento parece mucho mejor. Existe la posibilidad de obtener un cilindro mayor con una biopsia percutánea guiada por TC, pero no se realiza en la práctica cotidiana y tiene riesgo de complicaciones. Por ahora el diagnóstico diferencial se debe realizar en base a dos elementos principales: las imágenes y la respuesta a tratamiento con prednisona. En cuanto a la morfología, las características evidentes del cáncer están ausentes, al igual que la dilatación significativa del conducto pancreático. Aunque en condiciones muy estrictas, nosotros somos partidarios de un tratamiento de prueba con prednisona y control precoz con imágenes (ver antes), permitiendo evaluar la respuesta. Si no hay mejoría clara, la cirugía es inevitable.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión. Tanto la PAI tipo 1 como tipo 2, tienen excelente respuesta al tratamiento esteroidal. Se recomienda una dosis diaria de 0,6 a 1 mg/kg/día de prednisona por 4 a 6 semanas y gradualmente disminuir la dosis dentro de 2 a 3 meses, aunque no existe consenso aun de cuánto tiempo mantener los corticoides. Existe una tendencia de mantener una baja dosis (5 mg/día) de prednisona durante 3 años. Otros grupos, incluyendo el nuestro, prefieren suspender la prednisona una vez que la recuperación clínica e imagenológica son completas. Si el diagnóstico inicial de PAI es categórico el control precoz con imágenes no es necesario, solo se controla la RM con el paciente ya recuperado, antes de suspender el tratamiento.

Tabla 2. Síntomas clínicos y exámenes relevantes de laboratorio en las diferentes patologías pancreáticas

	Dolor	Ictericia	Baja de peso	IgG4	Ca 19-9
Pancreatitis aguda	+++	+/-	-	-	+/-
Pancreatitis crónica	+/-	+/-	+/-	-	+/-
Pancreatitis autoinmune	+/-	+ - +++	-	+++/-	+/-
Cáncer de páncreas	+ - +++	+ - +++	++	+/-	+++

Tabla 3. Principales alteraciones morfológicas en las diferentes patologías pancreáticas

	Aumento de tamaño	Dilatación del conducto	Parénquima	Vecindad
Pancreatitis aguda	Difuso	No	Edema +/- necrosis	Colecciones
Pancreatitis crónica	Focal	Difusa, irregular	Atrofia +/- calcificaciones	-
Pancreatitis autoinmune	Difuso o focal	Estrecheces + leve dilatación	Intensidad y captación alterada	-
Cáncer de páncreas	Focal ("masa")	Proximal ("upstream")	Atrofia proximal	Adenopatía

La recaída de la PAI tipo 1 es frecuente, presentándose en un 30 a 50% de los pacientes y responde igualmente bien al nuevo curso de tratamiento con prednisona. En estos casos se considera agregar azatioprina, que se ha reportado como fármaco ahorrador de corticoides y para mantención de tratamiento a largo plazo. El uso de rituximab es altamente efectivo para la inducción y mantención de remisión en pacientes con PAI, incluyendo aquellos que son resistentes al tratamiento inmunomodulador.

Seguimiento a largo plazo

La secuela más frecuente de la PAI es un cierto grado de atrofia del parénquima pancreático eventualmente con mínima dilatación del conducto pancreático. Puede evolucionar con diabetes mellitus, pero la pancreatitis crónica como resultado tardío es rara, de hecho, nosotros hemos observado un solo caso entre nuestros 83 pacientes controlados. Existen publicaciones que describen mayor probabilidad de cáncer pancreático y/o extrapancreático en pacientes después de la PAI, pero nuestra experiencia no avala este riesgo hasta ahora.

Referencias

- 1.- Berger Z. Pancreatitis autoimmune: sospecha, diagnóstico diferencial y manejo. *Gastroent Latinoam* 2013;24(supl. Nº 1): 107-11.
- 2.- Stone J, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 3.- Cai O, Tan S. From Pathogenesis, Clinical Manifestation and Diagnosis to Treatment: An Overview on Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3246459. <https://doi.org/10.1155/2017/3246459>.
- 4.- Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:189-99.
- 5.- Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*. 2009; 361:2135-42. doi: 10.1056/NEJMoa0903068.
- 6.- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1264-9.
- 7.- Chang MC, Jan IS, Liang PC, Jeng YM, Yang CY, Tien YW, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene variants are associated with autoimmune pancreatitis and slow response to steroid treatment. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):661-7.
- 8.- Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(4):276-84. doi: 10.1177/2050640613495196.
- 9.- Kerdsirichairat T, Saini SD, Chamberlain PR, Prabhu A. Autoimmune Pancreatitis Diagnosed with Core Biopsy Obtained from a Novel Fork-Tip EUS Needle. *ACG Case Rep J* 2017;4:e7. doi:10.14309/crj.2017.7.
- 10.- Berger Z. Un desafío clínico: diagnóstico diferencial de pancreatitis autoimmune y cáncer de páncreas. El valor de tratamiento esteroide de prueba. *Rev Med Chile* 2014;142:413-7.
- 11.- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:1-6.
- 12.- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62:1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886.
- 13.- Berger Z, Mancilla C. Is autoimmune pancreatitis a subclass of chronic pancreatitis? *Pancreatology* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.008>.
- 14.- Berger Z, Jiménez A, Mancilla C, Aráñeda G, Sedano R. Autoimmune Pancreatitis Rarely Progresses to Advanced Chronic Pancreatitis-Experiences from Chile. *JOP*. 2018;19:244-50.

Sección 4

PANCREATITIS CRÓNICA

Pancreatitis crónica: Definición, clasificación y fisiopatología

Sergio Muñoz Martínez, Mario Peláez Luna y Luis Uscanga Domínguez

Durante los últimos años hemos sido testigos de avances notables en el entendimiento de las enfermedades pancreáticas. Se conocen los factores genéticos que causan o predisponen al desarrollo de pancreatitis aguda (PA) y crónica (PC), se han identificado los mecanismos moleculares que intervienen en su fisiopatología, así como los linajes celulares que perpetúan el daño o el depósito de colágeno que caracteriza a la PC, parecen claros los factores ambientales y las mutaciones genéticas asociadas y, sin embargo, no existe una definición universalmente aceptada para la PC como ha quedado claramente demostrado en las múltiples reuniones que, desde la de Marsella en 1963, hasta la nueva, propuesta por un grupo de expertos, han intentado consensuar el término. Esto se debe a la naturaleza compleja de la enfermedad. En efecto, la substitución del parénquima pancreático normal por tejido fibroso con la expresión clínica de dolor e insuficiencia endocrina y exocrina es el resultado final de la interacción de **diversos factores genéticos y ambientales** que activan **diferentes grupos celulares** que perpetúan, por **camino distintos**, un proceso inflamatorio crónico e irreversible.

Concepto

Desde el punto de vista etimológico pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio del páncreas caracterizado por la infiltración de células típicas de una respuesta inflamatoria crónica (mononucleares) y fibrosis. Claramente este concepto es demasiado simplista y no incluye los factores que inician y perpetúan la enfermedad ni sus características clínicas y etapas evolutivas.

En una escueta, pero elegante editorial sobre la definición mecanística de pancreatitis crónica, S. Chari ofrece un concepto que integra a los diversos actores que participan en la génesis de la enfermedad y que puede adoptarse en la clínica del día a día. Anota: pancreatitis crónica es una *“condición fibro-inflamatoria persistente y frecuentemente evolutiva del páncreas, más común en fumadores, alcohólicos o individuos con predisposición genética que clínicamente se presenta en los estadios iniciales con episodios intermitentes de dolor y en las fases tardías con dolor, calcificaciones e insuficiencia pancreática”*.

Clasificación

Tal y como ha ocurrido con la definición, la clasificación de la PC ha variado de acuerdo al enfoque. La TIGAR-O (por su acrónimo en inglés) se centra primordialmente en los factores causales, mientras otras, jerarquizan aspectos funcionales y/o morfológicos (Tabla 1). En todo caso hay que señalar que desde el punto de vista clínico es tan importante la etiología como el estado anatómico y funcional del páncreas que gracias a la introducción de nuevos métodos de imagen como ultrasonido endoscópico y resonancia magnética nuclear con estimulación con secretina, han permitido identificar cambios sutiles susceptibles a intervenciones terapéuticas que si bien, inexistentes en el momento actual, podrían desarrollarse en un futuro cercano identificando blancos terapéuticos.

Fisiopatología

Son varias las teorías que se han invocado para explicar la fisiopatología de la PC. Como cabría esperar, ninguna por sí misma, cubre todas las posibilidades que intervienen en una enfermedad compleja y es muy posible que intervengan de manera distinta de acuerdo a los factores causales.

Tabla 1. Clasificación de TIGAR-O

<p>Tóxico-metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcoholismo • Tabaquismo • Hipercalcemia (hiperparatiroidismo) • Insuficiencia renal crónica • Hiperlipidemia/tóxicos
<p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio temprano (< 35 años) • Inicio tardío (≥ 35 años) • Pancreatitis tropical (calcificante y diabetes pancreática fibrocalculosa)
<p>Genética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asociada a mutaciones del gen del tripsinógeno catiónico • Asociada a genes recesivos/modificadores <ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones SPINK1 - Mutaciones CFTR • Deficiencia de α1-antitripsina
Autoinmune
Recurrencia de pancreatitis aguda grave
<p>Obstructiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Páncreas Divisum • Anormalidades del esfínter de Oddi • Obstrucción del conducto pancreático principal (por neoplasias) • Quistes periampulares de la pared duodenal • Cicatrices postraumáticas del conducto pancreático

Pancreatitis crónica: ¿una enfermedad de origen litogénico?

La mayoría de los enfermos con PC desarrolla calcificaciones pancreáticas. Una de las primeras teorías que intentó explicar la patogénesis de la PC concedía a la litogénesis el papel protagonista. De acuerdo a ésta, las alteraciones bioquímicas del jugo pancreático inducidas por la ingesta crónica de alcohol se constituían como la injuria primaria en algo similar a lo que ocurre en otras enfermedades litogénicas como litiasis urinaria o litiasis biliar. La teoría se apoyó en modelos experimentales que mostraban un aumento en la secreción de enzimas con disminución en la producción de agua, citratos y bicarbonato, lo que producía acúmulos de proteínas que se constituían como el centro de nidación de cristales de carbonato de calcio, principal elemento de las calcificaciones pancreáticas. Los precipitados proteicos, que también se demostraron en jugo pancreático de personas con ingesta crónica de alcohol, y las calcificaciones dañaban el epitelio ductal provocando una respuesta inflamatoria que podía culminar en fibrosis. En estas condiciones, las lesiones obstruictivas eran la causa de los episodios recidivantes de pancreatitis.

Posteriormente, el mismo grupo de investigadores, demostró que una proteína (a la que llamaron proteína del cálculo por encontrarse en las piedras del páncreas y posteriormente litostatina) estabilizaba el jugo pancreático y evitaba la precipitación del carbonato de calcio. El concepto encajaba perfecto en la idea original del profesor Henri Sarles: la disminución en la producción de litostatina, posiblemente mediada por factores genéticos, ocasionaba que el jugo pancreático, normalmente sobresaturado con carbonato de calcio, formara cálculos cuyo centro de nidación serían los precipitados proteicos provocados por el exceso de proteínas y la disminución de agua inducidos por un factor ambiental: la ingesta crónica de alcohol.

Aunque atractiva, la explicación de que la PC es una enfermedad primariamente litogénica no ha encontrado apoyo en la literatura. Otros estudios demostraron que la litostatina no inhibía la

crystalización en jugo pancreático y que la disminución de la expresión de su RNA mensajero no era exclusiva de la PC. Tampoco se encontraron mutaciones en el gen de la PSP (proteína del cálculo por sus siglas en inglés) en pancreatitis idiopática o hereditaria.

La secuencia necrosis-fibrosis

Esta teoría gravita alrededor de un concepto antiguo derivado de la observación clínica: una enfermedad crónica es el resultado de episodios repetidos de procesos agudos. De esta forma se aduce que lesiones provocadas por episodios recidivantes de PA causan zonas de fibrosis que estrechan conductillos dilatando las porciones proximales. En este caso, la formación de piedras es secundaria al proceso obstructivo. Dos hechos rebaten esta teoría: 1. Un porcentaje no despreciable de personas con calcificaciones pancreáticas no refieren episodios previos de pancreatitis y 2. Los sujetos con PA recidivante por hipertrigliceridemia o litiasis biliar no tratada no suelen desarrollar pancreatitis crónica.

Pancreatitis aguda como evento inicial de pancreatitis crónica

La inflamación es la respuesta del organismo a la agresión por agentes nocivos. Es un mecanismo de defensa que es seguido por un proceso de restauración que devuelve la normalidad al órgano afectado. En PA existe restitución anatómica y funcional del páncreas y esta característica se utilizó durante muchos años para diferenciarla de los estadios iniciales de la PC en donde, a pesar de que la inflamación se ha resuelto, existe evidencia de daño funcional (insuficiencia pancreática) o alteraciones anatómicas (fibrosis). Se creyó entonces que la PA y la PC eran dos enfermedades distintas y que una (PA) no podría originar a la otra (PC). Esta noción, generada a partir de estudios epidemiológicos, prevaleció durante muchos años y fue objeto de intenso debate. Lo que en el momento actual nadie duda es que la mayoría de los enfermos con PC refieren episodios de PA antes de que se demuestre insuficiencia pancreática (endocrina o exocrina) o aparezcan alteraciones estructurales en los métodos de imagen. Por otro lado, ha sido consistente la demostración de que la evolución de los enfermos con pancreatitis secundaria al consumo excesivo de alcohol es distinta a la observada en sujetos con otras causas resaltando la importancia de factores ambientales en el desarrollo de una enfermedad crónica y compleja y abriendo la posibilidad de incidir en la evolución proponiendo cambios en estilo de vida como suspender el consumo de tabaco y alcohol.

La pregunta ahora sería: ¿cómo a partir de una pancreatitis aguda se desarrolla una pancreatitis crónica? La propuesta que responde mejor a la pregunta es la teoría de la pancreatitis índice (pancreatitis centinela). De acuerdo a ésta se requieren al menos dos estímulos (hits) que en diferentes momentos produzcan pancreatitis en un individuo con susceptibilidad genética. El primero, causado por agentes externos como alcohol, hipercalcemia o hipertrigliceridemia, ocasionaría el cuadro inicial (centinela) de pancreatitis, las células efectoras son inmunocitos que a través de la producción de citoquinas y quimoquinas causan una respuesta inflamatoria, generalmente controlada y autolimitada. El segundo estímulo (segundo hit) que puede ser dado por los mismos agentes (cuando no son tratados de manera adecuada), provoca una nueva respuesta inflamatoria capaz de activar a las células estrelladas que convertidas en miofibroblastos producen matriz extracelular y fibrosis. Los episodios de inflamación-necrosis-restitución-fibrosis se repiten tantas veces como se exponga el individuo a los estímulos nocivos. En apoyo a este concepto, se ha demostrado que la insuficiencia pancreática o las calcificaciones se presentan más pronto en sujetos que continúan fumando o consumiendo alcohol.

El papel protagónico de la célula estrellada del páncreas

En 1998 se logró el aislamiento de la célula estrellada pancreática (similar a la célula estrellada hepática), que ahora se reconoce como la responsable de la fibrogénesis. En condiciones normales se encuentra alrededor de los acinos y conductos y constituye un reservorio para la vitamina A. Bajo ciertas condiciones, se transforma en una célula con apariencia de miofibroblasto, que expresa el

marcador α -SMA (por sus siglas en inglés: smooth muscle actin) y que tiene alta capacidad para producir matriz extracelular (colágeno tipo I y III, fibronectina); además, de que pierde sus depósitos vitamínicos. Entre los principales factores activadores de esta célula se han identificado al alcohol y sus metabolitos, a las especies reactivas de oxígeno y mediadores inflamatorios. En lo que respecta a estos últimos, se sabe que diversas citoquinas, tales como las interleuquinas (IL) IL-1, IL-6, PDGF (platelet derived growth factor), TNF- α (tumor necrosis factor) y TGF- β (transforming growth factor), son capaces de transformar a la célula estrellada a su forma activa, especialmente la última.

En conclusión, parece ser que independientemente de cuál sea la teoría imperante en la fisiopatología, el componente esencial para el desarrollo de PC lo constituye la fibrogénesis dado por la célula estrellada, que se activa y perpetúa principalmente por la inflamación. Inclusive, los factores etiológicos o modificadores de la evolución de la PC actúan a través de su capacidad para causar daño pancreático, respuesta inflamatoria y activación de células estrelladas que llevan a la fibrogénesis.

Retando al paradigma. Pancreatitis crónica como modelo científico

En Ciencias Aplicadas, la Medicina entre ellas, se entiende por modelo científico a la representación de fenómenos o procesos con el fin de explicarlos, analizarlos y predecir su comportamiento.

Uno de los avances más importantes en las enfermedades inflamatorias del páncreas se dio en la Universidad de Pittsburgh cuando el profesor David Withcomb demostró que la pancreatitis hereditaria (PH), una forma rara de pancreatitis más común en niños y transmitida en forma autosómica dominante, era capaz de manifestar todo el espectro clínico de la pancreatitis. Esto es pancreatitis aguda, pancreatitis aguda recidivante, pancreatitis crónica y culminar, en no pocos casos en cáncer de páncreas. La identificación de mutaciones genéticas en individuos con PH y el conocimiento generado por la investigación básica, inspiró el diseño de un modelo científico en donde se analizan los distintos componentes que intervienen en el desarrollo final de la enfermedad. En este tipo de ejercicio se parte del principio de que no existe una frontera clara entre salud y enfermedad, y se concibe a una condición patológica como un proceso dinámico cuya base es la predisposición conferida por la expresión genética del individuo, modificada por situaciones ambientales y llevada a cabo por grupos de células especializadas que intervienen en distintos niveles y que alteran la evolución de la enfermedad. En otras palabras, cada individuo sigue un camino propio en donde algunas intervenciones como cambios en el estilo de vida o medicamentos podrían alterar el rumbo. De esta manera se puede explicar el por qué solo algunas personas con el mismo factor de riesgo, por ejemplo, consumo excesivo de alcohol presentan pancreatitis o cómo algunos, con una clara predisposición genética para otras logran, a través de cambios en el estilo de vida o intervenciones oportunas, evitar la enfermedad. De aquí parte el concepto de la Medicina de Precisión y Medicina Personalizada y con ello la necesidad de elaborar un modelo científico que permita jerarquizar intervenciones terapéuticas, de diagnóstico y pronóstico: La pancreatitis crónica ofrece una excelente oportunidad.

Referencias

- 1.- Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963. *Bibl Gastroenterol* 1965;7:7-8.
- 2.- Whitcomb DC, Frulloni L, Garga P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16:218-24.
- 3.- Chari ST. Defining chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016;16:694-5.
- 4.- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2011;120:682-707.
- 5.- Conwell DL, Wu BU. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1088-95.

- 6.- Lerch MM, Gorelick FS. Models of Acute and Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1180-93.
- 7.- Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidenced-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:2256-70.
- 8.- Sarles H. Pathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Gut* 1990;31:629-32.
- 10.- Multigner L, De Caro A, Lombardo D, Campese D, Sarles H. Pancreatic Stone protein, a phosphoprotein that inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;110:69-74.
- 11.- De Reggi M, Gharib B, Patard L, Stoven V. Lithostatine, the presumed pancreatic Stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals. *J Biol Chem* 1998;273:4967-71.
- 12.- Cavallini G, Bovo P, Bianchini E, Carsana A, Costanzo C, Merola M, et al. Lithostatine messenger RNA expression in different types of chronic pancreatitis. *Mol Cell Biochem* 1998;185:147-52.
- 13.- Klöppel G, Maillat B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterol* 1991;38:408-12.
- 14.- Amman RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994;35:552-6.
- 15.- Amman RW, Heitz PHU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: A prospective clinic-pathological long-term study. *Gastroenterology* 1996;111:224-31.
- 16.- Robles-Díaz G, Vargas-Vorackova F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990;4:479-83.
- 17.- De León E, Chávez N, Campuzano-Fernández M, Chan-Núñez C, Ramírez-Luna MA, Uscanga L. Descriptive analysis about a group of patients with recurrent acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Mex* 2008;73(2):68-74.
- 18.- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Vaona B, Bovo P, et al. Smoking Cessation at the Clinical Onset of Chronic Pancreatitis and Risk of Pancreatic Calcification. *Pancreas* 2007;35:320-6.
- 19.- Whitcomb DC. What is Personalized Medicine and What Should It Replace? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:418-24.
- 20.- Withcomb DC. Framework for interpretation of genetic variations in pancreatitis patients. *Frontiers in Physiology* 2012;3:1-6. Doi:10.3389/fphys.2012.00440.
- 21.- Apte MV, Phillips PA, Fahmy RG, Darby SJ, Rodgers SC, McCaughan GW, et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:780-94.
- 22.- Masamune A, Shimosegawa T. Pancreatic Stellate Cells. Multi-functional Cells in the Pancreas. *Pancreatology* 2013;13:102-5.
- 23.- Whitcomb DC. Hereditary Pancreatitis: New Insights into Acute and Chronic Pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-22.
- 24.- Whitcomb DC. Going MAD: Development of a "Matrix Academic Division" to Facilitate Traslating Research to Personalized Medicine. *Acad Med* 2011;86:1353-9.

Pancreatitis crónica: Epidemiología en América Latina

Rodrigo Mansilla Vivar

La pancreatitis crónica (PC), es un síndrome de inflamación crónica del páncreas, que se ve con mayor frecuencia en alcoholólicos y fumadores y, raramente, su forma hereditaria en individuos genéticamente predispuestos. Produce fibrosis progresiva del parénquima pancreático, dolor abdominal, insuficiencia pancreática exocrina (deficiencia de enzimas digestivas producidas por el páncreas resultante en la digestión deficiente de nutrientes), disfunción de la glándula pancreática endocrina (principalmente debido a la pérdida de los islotes de Langerhans) y un mayor riesgo de adenocarcinoma pancreático ductal.

Actualmente, la aproximación al diagnóstico de PC, se realiza a través de imágenes y signos clínicos sugerentes, aunque estas instancias ya demuestran etapas tardías con función pancreática deficitaria.

La PC es de 2 a 4 veces más frecuente en el hombre y la edad promedio al momento del diagnóstico oscila entre los 35 y los 55 años. Las formas de presentación clínica varían mucho dependiendo del grupo etario en donde nos enfoquemos. Los pacientes jóvenes clásicamente debutan con dolor abdominal y complicaciones severas. Por otro lado, los pacientes sobre 60 años frecuentemente son oligosintomáticos o asintomáticos.

La presencia de dolor abdominal crónico, en especial en la población con factores de riesgo, debe hacer sospechar la presencia de PC, pero son frecuentes los casos de PC con síntomas dispépticos inespecíficos o con dolor abdominal vago sin clara relación con la ingesta de alimentos. En pacientes con enfermedad avanzada, éstos se presentan con signos y síntomas de malabsorción con esteatorrea y/o diabetes mellitus (Tabla 1).

Epidemiología y cambio etiológico de la pancreatitis crónica

En la última década, el conocimiento etiológico de la PC que surge del descubrimiento de sus bases genéticas, está teniendo como consecuencia cambios relevantes en la epidemiología de la

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la PC

Género	Hombres/Mujeres 2,5-3,0/1
Edad	1. Inicio joven < 30 años: dolor y complicaciones severas 2. Inicio tardío > 60 años: oligo o asintomático
Raza	Afroamericanos > blancos caucásicos > sudamericanos (?)
Etiología dominante	Alcohol en hombres, idiopática en mujeres
Factores de riesgo	- Tabaco - Dieta alta en proteína y grasa - Malnutrición infantil (para PC tropical) - Alteraciones genéticas
Cáncer de páncreas	Riesgo relativo elevado, pero no es frecuente (no comparable con hepatocarcinoma en cirróticos)
Mortalidad	Aproximadamente 30% en 20 años - Cánceres extrapancreáticos y de páncreas - Múltiples causas independientes del páncreas

enfermedad. La predisposición genética para el desarrollo de PC incluye mutaciones en los genes del CFTR, PRSS1, SPINK1 y CTSC.

En el estudio NAPS2, en el que participaron 20 hospitales terciarios de EE. UU. y donde se incluyeron 540 pacientes con PC, el consumo de alcohol fue la causa de la enfermedad en 46% de los casos, fundamentalmente en varones, mientras que el tabaco se identificó como factor de riesgo en 50% de los pacientes. Por el contrario, las mujeres suelen presentar con mayor frecuencia PC idiopática u obstructiva. Por otra parte, la PC de origen genético suele presentarse en pacientes jóvenes.

Otro estudio reciente que tenía como objetivo buscar factores asociados a un resultado genético positivo en pacientes con pancreatitis aguda recurrente idiopática o PC idiopática de inicio en la edad adulta, mostró que la presencia de páncreas divisum (OR: 2,81), la historia personal de pancreatitis recurrente (OR: 3,46) y la historia familiar de pancreatitis aguda (OR: 2,82) se asociaron a estudios positivos. Por lo tanto, pacientes con pancreatitis recurrente o crónica que presenten estos datos requieren seguimiento e idealmente deberían ser subsidiarios de estudio genético.

Por otra parte, la endosonografía se ha posicionado actualmente como la prueba más sensible para el diagnóstico de PC temprana. La precisión diagnóstica de la endosonografía en PC se ha visto favorecida con la utilización de criterios estrictos y con la creación de sistemas de puntuación, que evolucionaron hasta el nacimiento de la clasificación de Rosemont, que de todas, es la más restrictiva, teniendo como objetivo estandarizar estos criterios y asignar diferentes valores a los hallazgos endosonográficos encontrados en la PC en fase temprana o tardía (ver capítulo 4).

Es relevante reconocer precozmente esta patología para poder intervenir oportunamente sobre los posibles factores etiológicos, en el intento de limitar la respuesta inflamatoria, tratando de frenar y en algunos casos evitar la progresión a PC avanzada y debilitante. El diagnóstico precoz de PC no está resuelto. Como prácticamente nunca tenemos histología del páncreas, el diagnóstico se basa en la morfología (imágenes) y estudio de la función pancreática. Mientras los exámenes morfológicos son excelentes en demostrar la enfermedad avanzada, el estudio funcional tiene serias limitaciones en cuanto a su especificidad (pruebas con secretina y/o CCK, test de Lundh) y sensibilidad (elastasa fecal). La importancia teórica del diagnóstico precoz es grande en los estudios epidemiológicos: las cifras de prevalencia e incidencia son ciertamente subestimadas en todos los países. El cálculo simple, propuesto por Domínguez-Muñoz y colaboradores (prevalencia = incidencia x expectativa promedio de vida) no se cumple en ninguna de las publicaciones provenientes de diferentes países.

Desde el punto de vista del paciente individual y del médico tratante, la principal importancia del diagnóstico precoz sería prepararse a eventuales complicaciones, estar consciente de la posibilidad de dolor y no realizar exámenes innecesarios en búsqueda de otros diagnósticos. Sin embargo, una vez que existe la sospecha, la conducta no varía sustancialmente de parte del médico ni del paciente. La prohibición de alcohol y tabaco, dieta razonable y asistencia a controles regulares son las exigencias para el paciente. Por otro lado, el médico debe completar el estudio razonablemente, al nivel que es alcanzable en su país para descartar causa anatómica de las recaídas y si la sospecha y la posibilidad existen, descartar pancreatitis hereditaria.

Epidemiología mundial

Solo se han realizado algunos estudios epidemiológicos sobre la incidencia, prevalencia e historia natural de la PC. Por lo tanto, gran parte del conocimiento epidemiológico de este trastorno se deriva de los estudios que se basan en datos obtenidos de los registros de seguros de salud o estudios descriptivos unicéntricos, que a menudo están limitados por la calidad de los datos y la falta de una confirmación adecuada del diagnóstico. En general, la PC es una fuente importante de morbilidad en los Estados Unidos y Europa. Sin embargo, su importancia no es comparable con la pancreatitis

aguda (incluidos los ataques de pancreatitis aguda en la PC), que es uno de los diagnósticos gastrointestinales de hospitalización más comunes en los Estados Unidos, mientras que la PC no figura entre los primeros quince diagnósticos de ingreso hospitalario.

Las tasas de incidencia anual informadas en todo el mundo son similares en todos los países desarrollados y van desde 5 a 14 por 100.000 individuos, con una prevalencia de aproximadamente 30-50 por 100.000 individuos. Sin embargo, la prevalencia estimada teóricamente podría ser tan alta como 120-143 por 100.000 individuos, como consecuencia de una larga sobrevida (con una mediana de sobrevida de 15-20 años). La probable subestimación del real número de casos tiene varias razones: incumplimiento del paciente, definición de la enfermedad y la calidad del diagnóstico.

Los estudios más recientes parecen indicar una incidencia creciente de PC en la última década. Estos números son llamativos, ya que, actualmente, el consumo de alcohol y los niveles de tabaquismo son relativamente estables o han disminuido y clásicamente se ha relacionado esta condición crónica del páncreas con alcohol y tabaco. Esta observación probablemente refleja una mejora en el diagnóstico y cambios en la definición de la enfermedad.

La prevalencia de PC aumenta con la edad, y la edad media al diagnóstico oscila entre 51 y 58 años. Las edades más jóvenes de inicio están relacionadas, principalmente, con factores de riesgo genéticos que sensibilizan al páncreas a otros factores dañinos. La forma hereditaria pura de PC, con episodios recurrentes de reagudizaciones agudas, puede iniciarse incluso en la niñez.

El Análisis de la Cohorte del Estudio Norteamericano de Pancreatitis 2 (NAPS2), el mayor estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con PC en Estados Unidos, reveló que, entre los años 2000-2006, el 45% de los pacientes con PC fueron mujeres. Sin embargo, la etiología difiere entre los hombres y mujeres, con alcohol y tabaquismo las principales causas en los hombres, pero idiopática y obstructiva las etiologías más comunes en las mujeres. Además, en cuanto a la raza, la población afroamericana tiene el doble de probabilidades de desarrollar PC asociada al abuso de alcohol y tabaquismo y la presentación clínica en este grupo fue con más frecuencia grave, con anomalías morfológicas del páncreas, dolor severo y una mayor prevalencia de disfunción endocrina y mayor grado de discapacidad relacionada con la enfermedad. Si estas diferencias reflejan las diferencias en el nivel socioeconómico entre los individuos blancos y negros es una cuestión todavía sin respuesta definitiva.

La PC aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas 3 a 8 veces, la proporción acumulada de pacientes con cáncer de páncreas en esta población 20 años después del diagnóstico es 4% (IC 95%: 2-5,9%). Sin embargo, es importante destacar que solo una pequeña minoría de pacientes con cáncer de páncreas tuvo PC previamente, la PC es un factor de menor importancia en la epidemiología del cáncer de páncreas.

Epidemiología latinoamericana

La pancreatitis crónica (PC) es considerada una enfermedad rara, sino excepcional, en varios países latinoamericanos, con excepción de Brasil y México. En el estudio multicéntrico de enfermedades pancreáticas de 1979, se comunicaron pocos casos desde Argentina y Chile, predominando las formas no calcificadas.

En Argentina, Tiscornia y colaboradores, recopilaron información desde un Hospital de Buenos Aires de 1.300 tests de secretina realizados en 33 años, la mayoría mostró disminución de la secreción exocrina del páncreas. Los autores diagnosticaron PC en 368 de ellos, considerando de origen alcohólico 240 pacientes, 95% hombres, con edad promedio de 46 años, sin detallar características clínicas. Sus datos ilustran también que es de suma importancia realizar adecuadamente el diagnóstico, ya que la disminución en la función exocrina del páncreas, demostrable con test de secretina, no necesariamente significa PC. Desde Argentina, hubo comunicaciones previas sobre mayor número

de pacientes portadores de PC también del grupo de Carlos Morán, pero los gastroenterólogos y cirujanos actualmente consideran la PC como una patología infrecuente, al igual que en el resto de Sudamérica.

En Brasil se encuentran trabajos antiguos de PC. Se investigaron los factores etiológicos de la PC en 407 pacientes. Se observó que 381 de los pacientes (93,6%) presentaron historia de importante ingesta alcohólica (promedio 295,3 gramos de etanol puro/día) en un período promedio de 6 a 19,2 años. El inicio de la ingesta alcohólica se situó en promedio a los 19,4 años. De los 26 pacientes restantes, se caracterizó la forma hereditaria en cuatro (1%), la obstructiva en dos (0,5%) y la carencial en dos (0,5%), aunque estos datos necesitan ser contrastados con literatura más actualizada, ya que sabemos que la etiología genética está ganando fuerza. La forma "carencial" de PC descrita en estos casos excepcionales en Brasil, es frecuente en India (estado Kerala) y se considera como probable consecuencia de malnutrición infantil. Muy por el contrario, en la PC de otra etiología, la alimentación rica en proteína y grasa saturada fue considerada como factor de riesgo.

En un estudio mexicano descriptivo epidemiológico con registro de 12 años, la incidencia global de PC fue de 9 por 1.000 ingresos hospitalarios. En un primer período de estudio (1975-1980), el diagnóstico de PC se estableció principalmente con la demostración de calcificaciones pancreáticas en radiografías abdominales (55 de 59 casos). En los 91 pacientes del segundo período (1982-1987), el diagnóstico de PC se realizó de la siguiente manera: radiografía abdominal en 56 pacientes, por CPRE en 17, por tomografía computarizada en 12 e histológicamente en los 6 restantes. La PC secundaria al alcoholismo fue predominante. El porcentaje de PC alcohólica fue similar tanto en el primero como en el segundo período de estudio, 68 y 66%, respectivamente.

En Chile se han publicado pocas series de casos, con bajo número de pacientes. En la mayor serie se describen en 20 años, 121 pacientes con PC, 86 hombres y 35 mujeres. De estos, 28% eran menores de 35 años al momento del diagnóstico y un 8% menores de 25 años. Además, se señala que el número de casos diagnosticados por períodos de 5 años aumentó marcadamente. Noventa y tres pacientes (77%) presentaban calcificaciones pancreáticas al momento del diagnóstico y éstas aparecieron en 6 pacientes más (5%) durante el seguimiento. La incidencia y prevalencia estimadas para Santiago de Chile fueron de 0,8/100.000 habitantes/año y 6,1/100.000 habitantes, respectivamente. La incidencia y prevalencia reportadas en otros países es mucho mayor que la obtenida en esta serie. Un grupo español publicó una incidencia anual de 4,6/100.000 habitantes y una prevalencia de 49,3/100.000 habitantes.

Es interesante abordar estas cifras. La primera interrogante es el diagnóstico: ¿Es posible que esta diferencia se deba solamente a falencias en el diagnóstico? Las deficiencias en los sistemas de salud en América Latina son conocidas. Sin embargo, el acceso a los procedimientos imagenológicos modernos ha aumentado en las últimas décadas, permitiendo mejorar el diagnóstico de la enfermedad avanzada con cambios ductales y/o calcificaciones. Por el contrario, el diagnóstico precoz es difícil con imágenes y los tests de medición directa de la función exocrina (de mayor sensibilidad), prácticamente están limitados a centros académicos terciarios.

Las realidades sudamericanas distan mucho entre ciudades grandes y la provincia, entre centros privados y públicos de salud. Aunque la resonancia magnética ya está presente en las principales ciudades en Chile, la secretina, que aumenta el rendimiento del diagnóstico morfológico y agrega información semicuantitativa de la función pancreática, no está disponible en el país. El acceso limitado y variable a imágenes de buena calidad (TC y RNM) y la concentración de la endosonografía en grandes centros son factores que hacen el diagnóstico de esta condición complejo, costoso y poco disponible. De esta manera, debemos interpretar con cautela los resultados sudamericanos, teniendo en cuenta que las cifras de Europa y Norteamérica muestran incidencias considerablemente mayores (Tabla 2).

Los países europeos han logrado mejorar la calidad de sus publicaciones realizando estudios colaborativos multicéntricos, por lo que instamos a los colegas sudamericanos a unirse para conocer nuestros datos reales.

Tabla 2. Epidemiología de la PC en distintos países del mundo

País	Periodo	Método	N	Incidencia/ 100.000 hab/año	Prevalencia/ 100.000 hab
EE. UU.	1997-2006	Multicéntrico, prospectivo	540	4,05	41,76
Holanda	2000-2005	Multicéntrico, retrospectivo	745	14	
Francia	1999-2003	Multicéntrico, retrospectivo	1.743	4,6	26
Polonia	1982-87	Estadística hospitalaria		5	17
Republica Checa	1999	Estudio en población 1,3 millones		7,9	
Alemania	1988-95	Hospital único		6,4	
Francia	2003	Multicéntrico, prospectivo	2.003	7,7	26,4
Reino Unido	1960-84	Egresos hospitalarios		4,2 hombres, 2,1 mujeres	
Irlanda	2009-13	Egresos hospitalarios			11,6-13,4
España	2011-2012	Multicéntrico, retrospectivo	1.033	4,66	
Japón	2007	Multicéntrico, prospectivo		11,9	36,9
Argentina	1977-2010	Unicéntrico, retrospectivo	533		8,4
Brasil	1963-1987	Multicéntrico, retrospectivo	797	7,74	
México	1975-1987	Unicéntrico, retrospectivo	91	5,38	
Chile	1995-2015	Unicéntrico, retrospectivo	121	0,8	6

Referencias

- 1.- Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Espósito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
- 2.- Cañadas R, Aponte D, Albis R, Sabbagh L. The utility of endoscopic ultrasound for diagnosing chronic pancreatitis and the importance of early diagnosis, *Rev. colomb. gastroenterol*; 2013;28(3):226-34.
- 3.- Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising R, Chari S. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2011;106:2192-9.
- 4.- Romagnuolo J, Talluri J, Kennard E, Sandhu BS, Sherman S, Cote GA, et al. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women: analysis of a large multicenter cohort. *Pancreas* 2016;45:934-40.
- 5.- Ballard DD, Flueckiger JR, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA, Watkins JL, et al. Evaluating Adults With Idiopathic Pancreatitis for Genetic Predisposition: Higher Prevalence of Abnormal Results With Use of Complete Gene Sequencing. *Pancreas*. 2015;44(1):116-21. doi: 10.1097/MPA.0000000000000225.
- 6.- Del Pozo D, Poves E, Taberner S, Beceiro I, Moral I, Villafuella M, et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Interobserver agreement in same day back-to-back procedures. *Pancreatolgy* 2012;12:284-7.
- 7.- Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014;2:345-54.
- 8.- Löwenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *International Pancreatitis Study Group. N. Engl. J. Med*. 1993;328:1433-7.
- 9.- Tiscornia O, Hamamura S, Otero G, López F, Negri G. Pancreatitis y pancreatopatía crónica: evaluación fisiopatológica, clínica y funcional: (basada en 1.300 casos en más de tres décadas en el Hospital de Clínicas de Bs. As.) *Prensa Med Argent*. 2011;98(3):140-64.
- 10.- Mott C, Guarita D, Coêlho M, Cunha J, Machado M, Bettarello A. Etiologia das pancreatites crônicas em São Paulo: estudo de 407 casos. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1989;44(5):214-20.

- 11.- Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic Pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990;5:479-83.
- 12.- Berger Z, Mancilla C. ¿Es la pancreatitis crónica una enfermedad rara en Chile? ¿Subdiagnóstico, baja prevalencia o ambos? *Rev Med Chile* 2016;144:1544-52.
- 13.- Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo F, Iglesias-García J, Tenas JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:239-45.
- 14.- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
- 15.- Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017;5:153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.

Diagnóstico y manejo de la insuficiencia exocrina pancreática

Alejandra Menéndez Álvarez

Definición y cuadro clínico

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) se define como la condición en la que la cantidad de enzimas pancreáticas secretadas es insuficiente para mantener la digestión normal. Mientras las consecuencias de la insuficiencia endocrina son rápidamente evidentes, la insuficiencia exocrina se manifiesta más paulatinamente, aun sin tratamiento. El signo de IPE descrito con mayor frecuencia es la esteatorrea, que se define como un contenido de grasa elevado en las heces > 7 g/día (cuando la dieta contiene 100 g de grasa); con síntomas asociados como dolor abdominal, flatulencia y pérdida de peso. Sin embargo, es notable que la malabsorción de grasa, generalmente, no se manifiesta clínicamente hasta que la lipasa pancreática cae por debajo del 5%-10% de la producción normal. La pérdida de grasa produce también una malabsorción de las vitaminas liposolubles (especialmente vitamina D). Concomitantemente, en pacientes con IPE, podemos observar malabsorción de proteínas, creatorrea; pero esta es excepcional, debido a que la resistencia de las proteasas a la degradación es mayor que la de la lipasa; y a que las proteasas gástricas y del intestino delgado pueden ser suficientes para compensar las deficiencias pancreáticas (Tabla 1). La pérdida de carbohidratos es también excepcional, sin embargo, en casos no tratados puede contribuir en la dificultad del manejo de la diabetes pancreática, facilitando la hipoglicemia.

En un paciente no tratado, portador de IPE, se puede observar niveles bajos de colesterol, triglicéridos, proteínas totales y albúmina asociados a mala digestión y malnutrición. En pacientes a los que se asocia diabetes pancreática, frecuente en pancreatitis crónica avanzada, episodios reiterados de hipoglicemia dificultan el manejo. Es frecuente también el déficit de vitamina B12, cuya absorción normal también requiere de enzimas proteolíticas pancreáticas que solo son parcialmente suplidas por la presencia de proteasas extrapancreáticas. Estas deficiencias se traducen en baja de peso, anemia, osteoporosis y sarcopenia.

Los pacientes con IPE sufren de sarcopenia asociada a malnutrición y es un índice de mayor fragilidad y de menor sobrevivencia. La IPE también se asocia a mayor riesgo de osteoporosis debido a la alteración en la absorción de vitamina D. Los estudios señalan que los pacientes con IPE presentan mayor riesgo de fracturas que la población general inclusive con traumas de baja intensidad, siendo 9,2 veces más frecuente en cadera, 5,8 veces más frecuente en columna y 2,8 veces más en muñeca.

La IPE ha sido siempre considerada como una de las causas de diarrea crónica. Sin embargo, la IPE produce esteatorrea (deposiciones con alto contenido de grasa) y no diarrea (deposiciones con alto porcentaje de agua). Aun así, como una de las consecuencias de la digestión deficiente en IPE es la presencia de alimentos parcialmente digeridos en el lumen intestinal, esto favorece el desarrollo

Tabla 1. Fragilidad y alternativas de compensación de las principales enzimas pancreáticas

	Amilasa	Tripsina	Lipasa
Compensación	Amilasas salival e intestinal	- Proteasas gástricas - Peptidasas intestinales	Lipasa gástrica (muy limitada)
Sensibilidad a pH	Moderada	Moderada	Marcada
Destrucción en intestino	Mínima	Mínima	Rápida, completa

de sobrecrecimiento bacteriano que a su vez puede ser causa de verdadera diarrea crónica, asociada a la esteatorrea.

Buscando otros riesgos asociados a la IPE, en un estudio retrospectivo de una cohorte en Taiwán, con más de 17.000 pacientes, se analizó la relación entre riesgo cardiovascular y pancreatitis crónica (PC) concluyendo que los pacientes con PC tienen 1,44 veces más riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo que la población general. El mecanismo está asociado al estado proinflamatorio que se observa en estos pacientes con activación de células estrelladas y producción de interleukinas que aumentan el riesgo de inflamación endotelial. A esto se suma la alteración nutricional que puede observarse en paciente con PC, en muchos de los cuales puede haber subdiagnóstico de IPE, con el déficit de antioxidantes que a su vez aumenta el riesgo de disfunción endotelial, inestabilidad de placas de colesterol y síndrome coronario agudo. Sin embargo, como comentan sus autores, dado que es un estudio retrospectivo, hacen falta más estudios para confirmar esta relación.

Causas de la insuficiencia pancreática

La falla principal en todos los casos de IPE es que la cantidad de enzimas pancreáticas que alcanzan a formar una mezcla con los nutrientes, es insuficiente para la digestión adecuada. Este hecho puede ser consecuencia de producción insuficiente de las enzimas, y puede ocurrir también cuando la producción es normal, pero el conducto pancreático está obstruido o la secreción pancreática llega tardíamente al lumen intestinal (Tabla 2).

La producción de las enzimas pancreáticas es deficiente, cuando no hay suficiente parénquima pancreático funcional, o en casos más raros, aunque las células acinares son sanas, no reciben estimulación desde el intestino. La primera posibilidad es la consecuencia de cualquiera enfermedad que daña las células, en primer lugar la pancreatitis crónica y la fibrosis quística. Por supuesto, resecciones quirúrgicas mayores producen también IPE, aunque la reserva de páncreas es importante. Como se mencionó antes, la esteatorrea solo se manifiesta después de > 90% de pérdida de capacidad secretora original. En enfermedad celíaca no tratada la IPE puede contribuir en el estado nutricional deficiente del paciente: el daño de la mucosa intestinal no permite liberación adecuada de la colecistokinina (CCK) ni activación de vías neurales de estimulación, así el páncreas sano no responde con secreción adecuada a la llegada de nutrientes en el duodeno. Esta falla es reversible en algunas semanas después de la introducción de la dieta sin gluten.

La obstrucción del conducto pancreático por cualquier causa impide la llegada de las enzimas al lumen duodenal, es un factor a considerar en cáncer de páncreas o aún en pancreatitis autoinmune.

La secreción asincrónica fue vista anteriormente con cierta frecuencia después de gastrectomías parciales, en particular después de reconstrucción Billroth II. Actualmente, el caso más frecuente, es la cirugía bariátrica, en particular el *bypass* gástrico, siendo uno de los mecanismos que participan en la

Tabla 2. Causas de insuficiencia exocrina pancreática

1. Producción deficiente de enzimas <ul style="list-style-type: none">- Pancreatitis crónica- Fibrosis quística- Resección pancreática- Estimulación ausente o disminuida (enfermedad celíaca no tratada)
2. Obstrucción del conducto pancreático <ul style="list-style-type: none">- Cáncer de páncreas o periampular- Estenosis severa del conducto de cualquier origen
3. Secreción asincrónica con la comida <ul style="list-style-type: none">- Situaciones postquirúrgicas- Cirugía bariátrica

reducción del peso. En estas situaciones postquirúrgicas se asocian dos mecanismos: la estimulación débil con una secreción menor, además, con su llegada tardía al lumen duodenal.

En cáncer de páncreas, los factores que contribuyen a la malnutrición son múltiples; sin embargo, la IPE se destaca como un contribuyente principal, tanto en pacientes inoperables como en pacientes operados. La mayoría de los estudios realizados hasta ahora han demostrado claramente que la incidencia de IPE después de la cirugía pancreática es muy alta. El cáncer de páncreas produce IPE por destrucción del tejido normal y por obstrucción del conducto, luego, la cirugía pancreática para eliminar la obstrucción puede causar alteraciones digestivas aún más complejas que influyen en muchos aspectos del proceso digestivo empeorando la IPE. De hecho, en este contexto, las modificaciones de la anatomía gastrointestinal, los cambios funcionales progresivos causados por la enfermedad pancreática subyacente, la extensión del tejido pancreático extirpado, la estimulación postprandial reducida y la asincronía entre el avance de los nutrientes en el tubo digestivo, la liberación de la colecistokinina y la llegada tardía del jugo pancreático, son factores fundamentales en el desarrollo de mala digestión.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es en gran medida clínico, pero puede pasar desapercibida por tiempos prolongados ya que los signos y síntomas son similares a los de otras enfermedades gastrointestinales o porque los signos y síntomas no son siempre evidentes, debido a las restricciones dietéticas progresivas que se autoimponen los pacientes. Por lo tanto, debemos aprender a sospecharla.

Para el estudio de la función exocrina de páncreas, existen varios métodos (ver capítulo 2). Desgraciadamente, no disponemos de exámenes no invasivos para detectar con sensibilidad y especificidad satisfactoria una insuficiencia leve, en su fase inicial. El sondeo duodenal, test de secretina +/- CCK o test de Lundh son los mejores métodos. Sin embargo, solo la IPE moderada o avanzada tiene repercusión clínica y consecuencias en la conducta médica. El coeficiente de absorción de grasas (CFA), generalmente, se acepta como el estándar de oro para el diagnóstico de esteatorrea, que es característica de la IPE severa. El CFA requiere que los pacientes mantengan una dieta estricta que contenga una cantidad conocida, generalmente 70 g de grasa por día durante cinco días, y que recojan la cantidad total de heces excretadas durante los últimos tres días de este período. Un CFA < 93%, es decir, pérdida de grasa mayor de 7%, se considera patológico. Actualmente, es la única prueba aceptada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la indicación y el control de la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT) en ensayos clínicos. Además, de detectar solo IPE grave, la prueba tiene limitaciones en términos de especificidad (resultados positivos en la malabsorción de grasa de origen no pancreático sino intestinal, e.g. enfermedad celíaca), pero por sobre todo, disponibilidad, cumplimiento de los pacientes y manejo de muestras fecales en el laboratorio. Por lo tanto, su uso no es rutinario.

En cambio, la elastasa fecal demostró un valor diagnóstico muy aceptable, en particular, sus valores muy bajos coinciden con la esteatorrea detectada por CFA. Es un método sencillo, no requiere dieta ni recolección de heces. La elastasa es una enzima producida por el páncreas y no se altera mayormente durante su tránsito en el intestino. Además, su valor es generalmente normal o solo mínimamente disminuido en otras patologías abdominales. Por consiguiente, su uso rutinario es recomendable en la confirmación de la IPE avanzada

Tratamiento de la IPE

El objetivo del tratamiento de la IPE es controlar los síntomas y evitar las complicaciones asociadas ya que los pacientes que presentan esta patología tienen mayor tendencia a malabsorción de vita-

minas liposolubles (A, D, K, E) con aparición frecuente de enfermedad ósea metabólica, enfermedad cardiovascular y sarcopenia que se asocian a mayor morbilidad y mortalidad. Por ende, el objetivo del tratamiento incluye también, la prevención y manejo de estas complicaciones.

La terapia implica: medidas generales, como optar por una adecuada nutrición con aporte adecuado de calorías y proteínas para los requerimientos del paciente (25-35 cal/kg/día y 1,2-1,5 g de nitrógeno/kg), con aporte normal de lípidos; cambio de hábitos, como cesación del tabaco y alcohol, ya que ambos factores están implicados en la etiología y progresión de enfermedades pancreáticas. Continuando con la sustitución de enzimas pancreáticas, o PERT por sus siglas en inglés, la que debe considerarse en todos los pacientes con IPE comprobada, independientemente de la enfermedad o el pronóstico subyacente, siendo el tratamiento indicado incluso en el caso de una IPE asintomática comprobada, ya que la malnutrición asociada implica menor sobrevida.

A lo largo de los años, se han utilizado distintos preparados con diferentes concentraciones de lipasa y proteasas.

La producción normal de enzimas pancreáticas, lipasa por comida, corresponde a 700.000 a 1.000.000 de USP (United States Pharmacopeia Units). Para presentar síntomas, se debe producir menos del 10% de enzimas. La suplementación de 5 a 10%, alrededor de 70.000 a 100.000 USP (90.000 USP equivalen a aproximadamente 30.000 UI), puede controlar la esteatorrea, pero no otras deficiencias nutricionales. La dosis mínima es variable. La dosis dependerá del tipo de comida, del peso del paciente, del grado de insuficiencia pancreática y de la cantidad de grasa ingerida en las comidas. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada a cada paciente y su eficacia deberá ser controlada no solo clínicamente, sino que también con exámenes de laboratorio. Una vez que la dosis de enzimas pancreáticas está establecida, debemos instruir al paciente en la mejor manera de usarlas. Las recomendaciones actuales señalan que el paciente debe tomar la mitad de la dosis correspondiente junto con el primer bocado y la otra mitad al medio de todas las ingestas de alimentos. En el caso de los snack o colaciones, se puede administrar la mitad de la dosis usada en las comidas principales, distribuida de la misma manera. Con esto se pretende lograr una adecuada mezcla de las enzimas con los alimentos ya en el estómago, que es la condición del efecto óptimo de PERT. Es fácil de comprender que las enzimas pancreáticas tomadas separadas de las comidas no pueden ejercer efecto alguno al no alcanzar ninguna mezcla con los alimentos y no pueden digerirlos.

La elección del tipo de fármaco dependerá de la disponibilidad en cada país. Como recomendación se prefieren las formulaciones con cubierta entérica, pH sensibles (que se liberan en duodeno con pH 5,5 o más) y microesferas (< de 1,8-2 mm) o minimicroesferas (< a 1,0-1,2 mm). En el mercado se dispone de varias formulaciones. De no disponer de enzimas con cubierta entérica se recomienda adicionar un antihistamínico tipo H2 o un inhibidor de la secreción de protones con las comidas a fin de mejorar la disponibilidad de enzimas, que son fácilmente inactivadas en presencia de pH ácido. En pacientes con cirugías tipo Billroth II o en pacientes con aclorhidria la administración de enzimas sin cubierta entérica será suficiente para una adecuada suplementación.

La suplementación de vitaminas liposolubles, especialmente vitamina D, es necesaria en muchos pacientes con esteatorrea o cuando hay cambios anatómicos que favorecen la malabsorción de ésta o de calcio.

Para mejorar la nutrición y aporte de lípidos, en casos excepcionales, podemos administrar triglicéridos de cadena media, estos no requieren de la presencia de sales biliares y se necesita menor cantidad de enzimas para su absorción, siendo en muchos casos suficiente con la lipasa gástrica y pancreática residual; también pueden ser absorbidos en ausencia de enzimas pancreáticas por el epitelio del intestino delgado. La Tabla 3 muestra las indicaciones de tratamiento de sustitución con enzimas pancreáticas.

Cabe destacar que la IPE también es una complicación del cáncer de páncreas, que recibe poca atención, por consiguiente es poco reconocida y no tratada. Se recomienda en la actualidad hacer estudio rutinario de elastasa fecal (EF-1) tanto en el momento del diagnóstico de un tumor pancreático

como durante el seguimiento postoperatorio; en pacientes sintomáticos y asintomáticos, porque los signos clínicos de esteatorrea pueden estar ausentes ya que los pacientes tienden a limitar el consumo de grasa para reducir los síntomas.

Control de PERT

Para evaluar la eficacia de la terapia de reemplazo enzimático, es suficiente en la mayoría de los casos verificar la normalización de los parámetros nutricionales y la mejoría sintomática. Cuando los síntomas de insuficiencia exocrina persisten a pesar de una PERT adecuada, se recomienda adicionar un inhibidor de la bomba de protones; si aun así no se logra adecuada respuesta, se sugiere duplicar las dosis de enzimas. Otra consideración que debe tenerse en cuenta es que en pacientes con IPE es frecuente encontrar sobrecrecimiento bacteriano y esto puede ser causal de persistencia de los síntomas. En caso de duda se pueden realizar pruebas de función como esteatocrito o grasa fecal cuantitativa (Figura 1). La demostración y el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano es un adyuvante importante en el tratamiento sintomático de la IPE.

Deben medirse los parámetros sanguíneos establecidos de desnutrición como prealbúmina, 25-OH colecalciferol (vitamina D) y minerales/oligoelementos (incluidos hierro sérico, zinc y magnesio).

Se realizó un metaanálisis sobre siete ensayos clínicos aleatorios, en los que participaron 282 pacientes con pancreatitis crónica o cirugía postpancreática, para evaluar la eficacia y la seguridad de la PERT en IPE. Los resultados muestran varias observaciones: En primer lugar, PERT mejoró la absorción de grasas de forma efectiva, el CFA y todos los otros parámetros analizados en comparación con el valor inicial y el placebo. En segundo lugar, los eventos adversos entre PERT y el grupo de placebo, no tuvieron diferencias significativas. Estos eventos se manifestaron principalmente por síntomas gastrointestinales de leves a moderados, como dolor abdominal y flatulencia, eventos por cierto, que también pueden estar asociados con las enfermedades pancreáticas subyacentes. En este estudio, sin embargo, se señaló que hubo gran heterogenicidad en los estudios incluidos dado tanto por el tipo de PERT utilizado como por los tamaños muestrales que los hacía poco comparables. Además de lo anterior, la patogenia de la insuficiencia pancreática exocrina podría contribuir a la heterogeneidad.

El único efecto colateral serio de PERT es la colonopatía fibrosante, sin embargo, es extremadamente raro, puede estar ligado a dosis muy alta de enzimas o más bien a determinadas sustancias en sus cubiertas (ácido metacrílico y etil acrilato). Además, algunos casos descritos ocurrieron en pacientes no usuarios de enzimas pancreáticas. Este efecto colateral no ha sido descrito en Chile.

Desgraciadamente, en nuestro medio, no se puede ignorar el tema del costo de las enzimas pancreáticas y la ausencia casi total de apoyo económico de este tratamiento de importancia vital por los sistemas de seguro de salud, que limita seriamente su uso para la inmensa mayoría de los pacientes.

Tabla 3. Indicaciones de tratamiento con enzimas pancreáticas

<ul style="list-style-type: none">• Absolutas<ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia exocrina de cualquier origen- Resección pancreática previa- Fibrosis quística
<ul style="list-style-type: none">• Relativas<ul style="list-style-type: none">- Pancreatitis crónica con dolor- Cáncer de páncreas (dolor y desnutrición)- Enfermedad celíaca al inicio de la dieta
<ul style="list-style-type: none">• Discutibles<ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus- Recuperación después de pancreatitis aguda

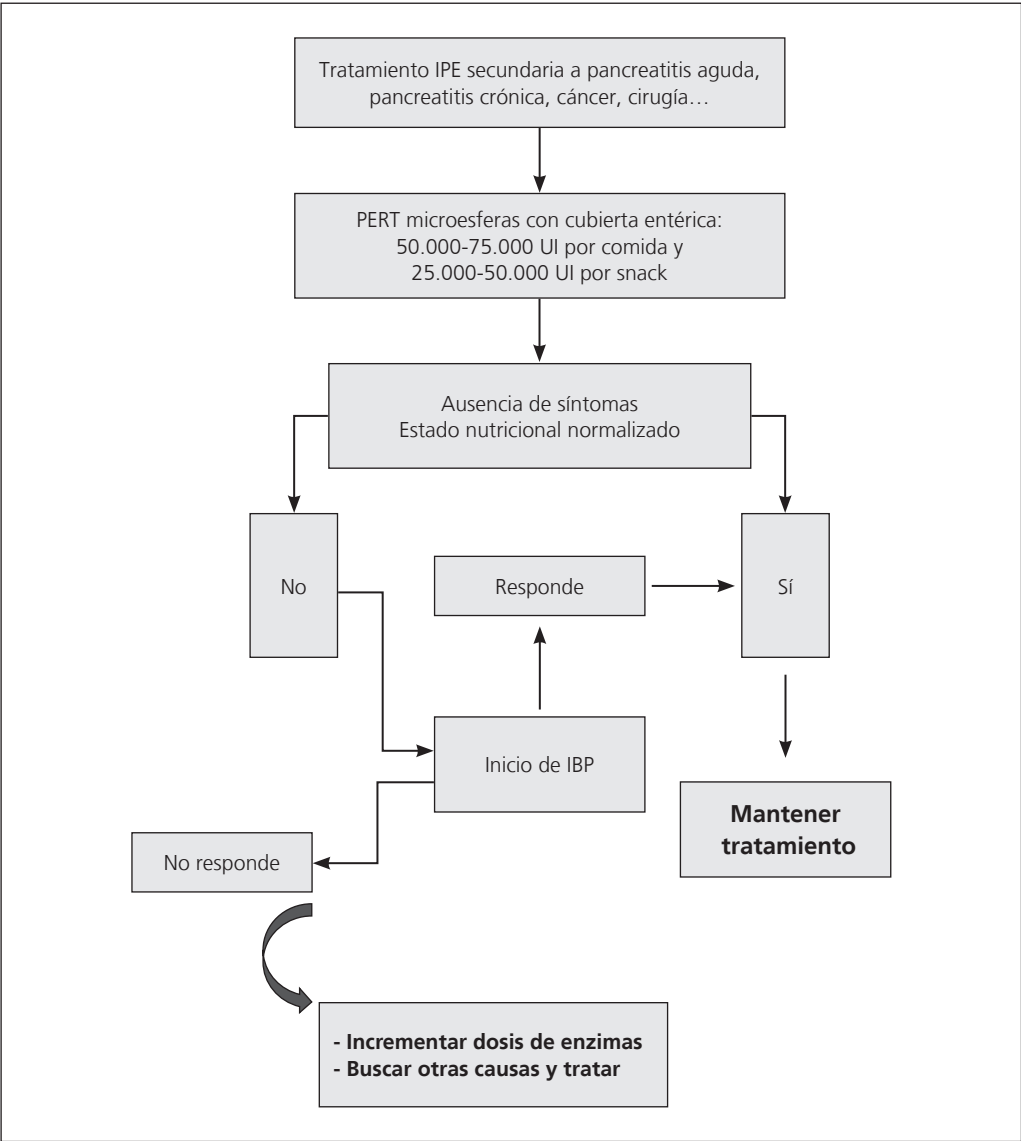


Figura 1. Algoritmo para el manejo farmacológico de la insuficiencia exocrina del páncreas.

Referencias

- 1.- Lin SY, Hsu WH, Lin CC, Lin CL, Tsai CH, Kao CH. Effect of acute pancreatitis on the risk of developing osteoporosis: A nationwide cohort study. PLoS One. 2017;12(6):e0179358. doi: 10.1371/journal.pone.0179358
- 2.- Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4:55-73, doi: 10.2147/CEG.S17634.
- 3.- Löhr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
- 4.- Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients With Chronic Pancreatitis Are at Increased Risk for Osteoporosis. Pancreas. 2012;41(7):1119-24. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824abb4d.

- 5.- Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer, *Nutrients* 2017;9:183; doi:10.3390/nu9030183.
- 6.- Hsu MT, Lin CL, Chung WS. Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Pancreatitis: A Nationwide Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3451. doi: 10.1097/MD.0000000000003451.
- 7.- Shintakuya R, Uemura K, Murakami Y, Kondo N, Nakagawa N, Urabe K, et al. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology*. 2017;17(1):70-5. doi: 10.1016/j.pan.2016.10.005.
- 8.- Gan C, Chen YH, Liu L, Gao JH, Tong H, Tang CW, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(55):94920-31. doi: 10.18632/oncotarget.21659.
- 9.- Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):266-73; doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
- 10.- González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatology* 2017;17(4):580-5. doi: 10.1016/j.pan.2017.03.002.
- 11.- Domínguez-Muñoz E. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(Supl 2):22-8.
- 12.- Declercq D, Van Biervliet S, Robberecht E. Nutrition and Pancreatic Enzyme Intake in Patients With Cystic Fibrosis With Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):134-7. doi: 10.1177/0884533614551838.
- 13.- Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720-731. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
- 14.- FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1283-9.
- 15.- Mancilla AC, Madrid SAM, Hurtado HC, Orellana BC, Peña ZM, Tobar AE, et al. Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *Rev Med Chil*. 2008;136(8):976-80.

Pancreatitis crónica: Manejo del dolor

Mariano González-Haba Ruiz y Andrés Gelrud

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por la destrucción progresiva e irreversible del tejido pancreático, que conlleva a la aparición de cambios morfológicos, incluyendo fibrosis y calcificaciones, y funcionales que se asocian a insuficiencia exocrina con malabsorción progresiva, insuficiencia endocrina (diabetes mellitus pancreatogénica o de tipo 3c) y dolor, así como riesgo de adenocarcinoma pancreático.

El manejo de la pancreatitis crónica incluye tres aspectos primordiales: En primer lugar identificar y, si es posible, corregir la causa de la enfermedad, posteriormente controlar sus manifestaciones clínicas (dolor, insuficiencia exocrina y diabetes mellitus) y por último evitar y tratar las complicaciones asociadas, como pseudoquistes, masas inflamatorias u obstrucción biliar o duodenal.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y la manifestación más debilitante de los pacientes afectados por PC. La etiopatogenia de este dolor es multifactorial y es importante conocerla e identificar en la medida de lo posible el mecanismo predominante en cada paciente. Los tres principales mecanismos asociados a dolor en PC son la inflamación aguda, la infiltración inflamatoria de las terminaciones nerviosas del páncreas y la hipertensión intraductal. Otros mecanismos como estrés oxidativo, fibrosis perineural, neuropatía, alteración de la nocicepción y neuroplasticidad central están también involucrados en el desarrollo del dolor en PC.

Antes de cualquier maniobra terapéutica, el primer paso en el tratamiento del dolor en PC es siempre la abstinencia absoluta de tabaco y de alcohol. Esta medida consigue disminuir y en algunos casos, eliminar el dolor incluso en más de un 50% de los pacientes.

Por último, se deben descartar otras posibles causas coexistentes asociadas a dolor, como la presencia de complicaciones, tales como pseudoquistes, trombosis vasculares, enfermedad ulcerosa péptica, estenosis duodenal o biliar secundaria, litiasis biliar, neoplasia gástrica o pancreática. Esta última siempre debe tenerse en cuenta ante cambios clínicos en un paciente con PC, ya que el riesgo de desarrollar una neoplasia pancreática en el contexto de una PC es de hasta 20 veces mayor con respecto a la población general particularmente en pacientes que fuman.

El tratamiento del dolor asociado a la PC, una vez descartadas causas coexistentes, comienza por tratamiento médico, siguiendo una escala ascendente desde analgésicos no opioides o antiinflamatorios, seguidos por opioides débiles y por último opioides potentes, pudiendo asociarse fármacos antidepresivos. Otros tratamientos, como antioxidantes, parecen reducir a largo plazo el dolor y en cuanto al tratamiento del dolor con enzimas pancreáticas, no existe suficiente evidencia para su uso. En pacientes no respondedores o que precisen tratamiento con opioides a largo plazo y evidencia de enfermedad obstructiva deberá plantearse tratamiento endoscópico o quirúrgico.

Para monitorizar la respuesta a los diferentes tratamientos resulta importante utilizar una escala objetiva de dolor validada, parámetros de calidad de vida, medicación utilizada, frecuencia del dolor y visitas a urgencias.

Tratamiento endoscópico

La utilidad del tratamiento endoscópico viene definida por la posibilidad de tratar la obstrucción del conducto pancreático producida por la presencia de litiasis intraductales y/o estenosis del conducto pancreático (Figura 1).

Se debe plantear tratamiento endoscópico en pacientes con dolor refractario a tratamiento médico, o que precisen tratamiento con opioides a largo plazo y, además, litiasis intraductal o

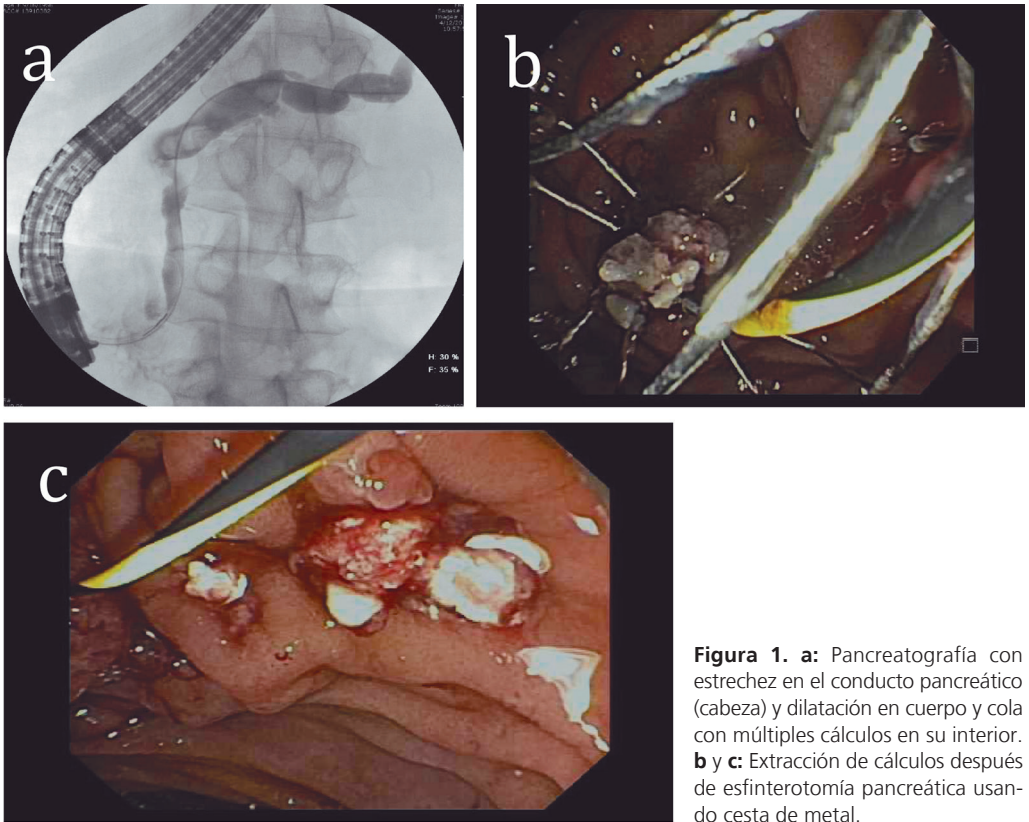


Figura 1. a: Pancreatografía con estrechez en el conducto pancreático (cabeza) y dilatación en cuerpo y cola con múltiples cálculos en su interior. b y c: Extracción de cálculos después de esfinterotomía pancreática usando cesta de metal.

estenosis del conducto pancreático o dilatación de éste demostrado por pruebas de imagen o endoscópicas.

Estenosis ductales

La formación de estenosis benignas del conducto pancreático principal es un evento frecuente en pacientes con pancreatitis crónica y ocurre como consecuencia de inflamación y fibrosis, desencadenando episodios de pancreatitis aguda o dolor crónico. Las estenosis ductales pueden ser únicas o múltiples y se consideran dominantes cuando producen una dilatación retrógrada > 6 mm o impiden el paso del contraste a través del segmentoestenótico (Figura 2).



Figura 2. Pancreatografía con estrecheces múltiples del conducto pancreático y dilatación proximal.

El tratamiento endoscópico de estas estenosis se basa en la esfinterotomía pancreática o de la papila menor en caso de páncreas divisum, en ocasiones con dilatación neumática (de la papila o de estrecheces) y la colocación de prótesis. Previo a la colocación de prótesis plásticas se recomienda realizar esfinterotomía pancreática en todos los casos y solo en casos seleccionados esfinterotomía biliar. Dado que las estenosis del conducto pancreático pueden ser extremadamente estrechas y deformables, conviene realizar dilatación previa a la colocación de prótesis, ya sea con balones neumáticos o mediante catéteres especiales de dilatación sucesiva. Inicialmente se recomienda colocar una única prótesis plástica de 10Fr con la intención de incrementar el número de stents cada 3 meses durante un periodo de 12 meses. En caso de estenosis persistente pueden colocarse varias prótesis al mismo tiempo para aumentar el calibre de ésta (Figura 3). La colocación de prótesis metálicas autoexpandibles totalmente cubiertas es una opción en estos casos, aunque los datos disponibles a este respecto son más limitados.

Litiasis intrapancreática

La formación de litiasis intraductales es muy frecuente en pacientes con PC, llegando a observarse hasta en el 90% de pacientes con pancreatitis crónica de origen alcohólico. La teoría es que la obstrucción ductal secundaria a litiasis, con o sin estenosis asociada, aumenta la presión intraductal produciendo a su vez isquemia por aumento de la presión intraparenquimatosa, desencadenando o agravando episodios de dolor. El tratamiento de las litiasis intraductales está orientado tanto a aliviar el dolor como a mejorar la función pancreática al restablecer el flujo ductal. Este tratamiento puede realizarse por vía endoscópica, quirúrgica o mediante litotripsia extracorpórea (Figura 4). Sin embargo, la litiasis intraductal en un paciente asintomático no requiere intervención, a diferencia de la coledocolitiasis momentáneamente asintomática.

La elección de una modalidad u otra debe realizarse de forma individualizada, en centros con experiencia y dentro de un equipo multidisciplinario, considerando los deseos del propio paciente. Si bien existen pocos datos comparativos, el abordaje quirúrgico se asocia a un mejor control del dolor que el tratamiento endoscópico, pero este último es menos invasivo y no impide una posterior cirugía en caso de fracaso.

Dado que existen ciertos factores predictores de buena respuesta a tratamiento endoscópico, éste podría considerarse como la primera opción en pacientes con calcificaciones menores de 5 mm en la cabeza del páncreas, enfermedad de reciente diagnóstico, dolor de corta evolución y buena respuesta al primer tratamiento endoscópico sin estenosis ductales. Por otro lado, pacientes con dolor asociado a litiasis o estenosis en cola de páncreas, van a tener peor resultado con tratamiento endoscópico y debería plantearse un abordaje quirúrgico desde el primer momento.

El tratamiento endoscópico, mediante CPRE con extracción de litiasis, puede ser especialmente difícil, debido a que las litiasis pancreáticas son de una consistencia mucho mayor, espiculadas y pueden encontrarse impactadas en el conducto y asociadas a estenosis que dificulten aún más su movilización.

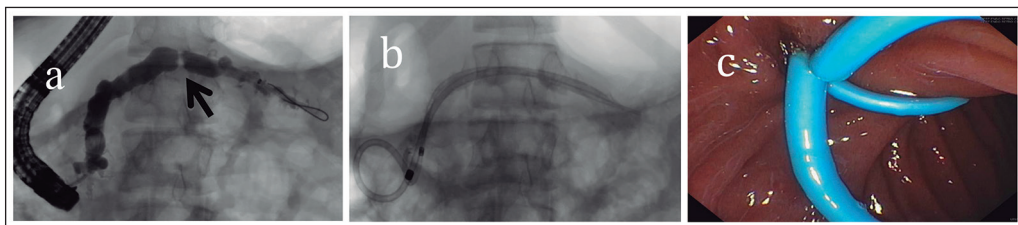


Figura 3. a: Pancreatografía con estrechez en el cuerpo del conducto pancreático. **b:** Colocación de stents. **c:** Figura endoscópica.

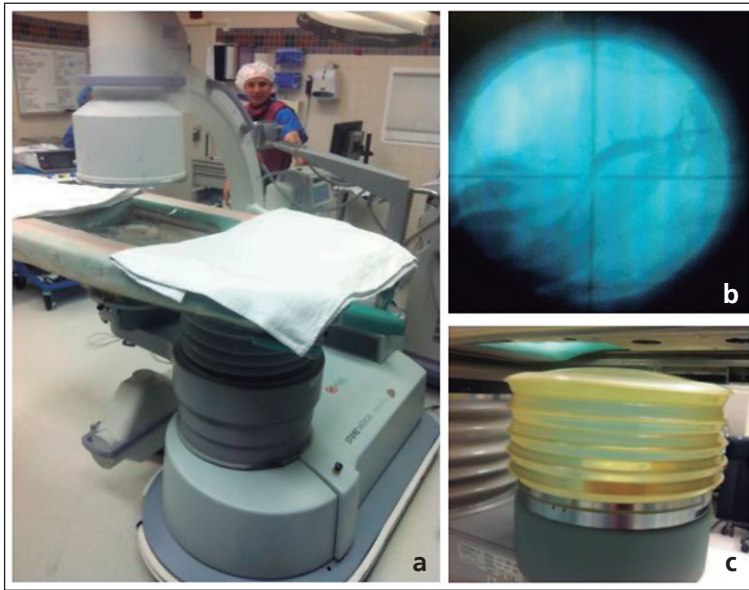


Figura 4. a: Máquina de litotripsia extracorpórea con onda de choque. b: Localización de la piedra pancreática. c: "Tambor con agua" lugar donde se genera y emite la onda de choque.

Nuevas técnicas endoscópicas como la realización de litotripsia (electrohidráulica o por láser) mediante visión directa usando pancreatoscopios (Figura 5), como el baby cholangioscope (Olympus Medical System, Tokyo, Japan) o Spyscope (spyglass direct visualization system; Boston Scientific Corp, Natick, MA, USA) pueden cambiar el paradigma de esta enfermedad en los próximos años. Si bien no existen estudios comparativos con litotripsia extracorpórea (ESWL) vs derivación quirúrgica, puede considerarse una alternativa en centros con endoscopistas expertos. Las principales limitaciones son de momento su escasa disponibilidad y elevado precio.

Otras intervenciones endoscópicas como la neurólisis o sobre todo el bloqueo del plexo celíaco guiado por endosonografía se han usado para tratar el dolor y reducir la utilización de narcóticos en estos pacientes, basado en la modificación de la transmisión neural. Sin embargo, dado su limitada efectividad en pacientes con PC (no tanto en pacientes con cáncer pancreático) y su carácter temporal, ha quedado relegado a un lugar secundario dentro de las opciones terapéuticas.

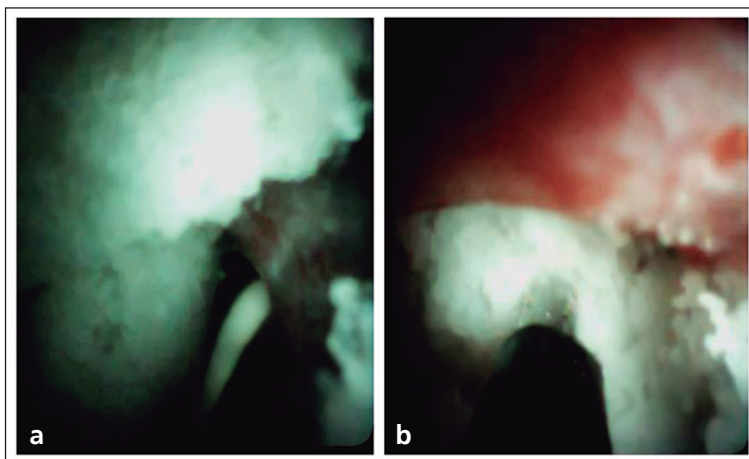


Figura 5. a: Visión intra-pancreática, usando pancreatoscopio, de piedra gigante. b: Realización de litotripsia electrohidráulica mediante visión directa con fragmentación de la piedra y posterior extracción.

Litotripsia extracorpórea

La litotripsia extracorpórea (LEC, o en inglés ESWL) se basa en la ruptura mecánica de litiasis mediante aplicación de ondas de choque acústicas de alta intensidad producidas por un generador, en este caso de tipo electromagnético, y aplicadas externamente. Introducida para el tratamiento de litiasis pancreática en 1987, ha demostrado ser un tratamiento efectivo, seguro y no invasivo. Las guías más recientes de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) recomiendan ESWL como primer paso en tratamiento para pacientes con dolor secundario a PC calcificante no complicada, y litiasis intraductales obstructivas mayores a 5 mm.

La realización de CPRE con esfinterotomía pancreática y extracción de litiasis antes y después de la ESWL, incluso en la misma sesión utilizando un generador portátil, puede ayudar a la salida de las litiasis ya fragmentadas o a su paso espontáneo, aumentando la efectividad de la ESWL. Sin embargo, no existen datos comparativos concluyentes para favorecer la realización de ESWL aislada o asociada a tratamiento endoscópico. En cuanto a su efectividad, las mayores series publicadas reportan una remisión completa del dolor en aproximadamente la mitad de los pacientes, persistencia de dolor leve o moderado en el 33% y severo en el 10%. La mayoría de los pacientes requieren más de una sesión. Las complicaciones asociadas se relacionan principalmente con el procedimiento endoscópico y son generalmente bien controladas con tratamiento médico. Complicaciones graves como pancreatitis, sangrado, perforación, litiasis impactada o perforación son inferiores al 10%. Otras complicaciones leves, también poco frecuentes, son equimosis en la piel, hiperamilasemia asintomática, arritmias transitorias, hematuria o daños en la mucosa gastrointestinal (Figura 6).

Tratamiento quirúrgico

Existen básicamente tres tipos de cirugía para el dolor asociado a la PC: las técnicas descompresivas (basadas en la liberación de hipertensión secundaria a estenosis o litiasis), las resectivas (dirigidas a las masas inflamatorias y piedras), las técnicas mixtas y en casos muy seleccionados se ofrece pancreatectomía total. La elección entre una y otra vendrá determinada principalmente por



Figura 6. Equimosis en la piel a nivel del punto de contacto con el generador de shock wave.

la etiología, localización de la obstrucción, el diámetro del conducto pancreático, la presencia de pseudoquiste asociado o tumoración inflamatoria local. La cirugía descompresiva se recomienda en general para pacientes con dolor refractario y conducto pancreático principal dilatado, que permita realizar una anastomosis de éste a un asa de yeyuno (en general se necesita un diámetro del conducto pancreático de al menos 7 mm). La técnica descompresiva más frecuente es la pancreático yeyunostomía latero-lateral, descrita por Partington y Rochelle en 1966. Las técnicas descompresivas tienen una efectividad muy elevada, de más del 80%, con poca morbilidad, sin embargo, su efecto no perdura a largo plazo y hasta 40% de los pacientes tiene una recidiva del dolor, dependiendo de la etiología.

Las técnicas resectivas puras implican la extirpación de una porción del páncreas, en general la cabeza del páncreas, o en algunos casos, la pancreatectomía total con o sin trasplante pancreático para prevenir la diabetes tipo 3c. Se han descrito múltiples abordajes, como la duodenopancreatectomía cefálica clásica (cirugía de Whipple) o con preservación pilórica. Entre las técnicas mixtas destacan la resección local de la cabeza del páncreas y apertura del conducto pancreático con pancreatoyeyunostomía y preservación duodenal (Frey) o la resección parcial de la cabeza y pancreatoyeyunostomía + resección istmo pancreático (Beger) que sería un híbrido entre las cirugías de Partington y Rochelle y Frey, y por último la modificación de Bern, similar a la cirugía de Beger, menos exigente técnicamente.

No existen datos concluyentes a favor de un tipo u otro en las comparaciones realizadas entre técnicas resectivas y mixtas, siendo los resultados a largo plazo similares en cuanto a control del dolor, calidad de vida y función pancreática, con un perfil favorable a las técnicas mixtas en cuanto a estancia hospitalaria, calidad de vida y resultados a mediano plazo.

Por último, como su nombre indica, la pancreatectomía total implica la resección de la totalidad de la glándula pancreática, realizándose a su vez si es posible autotrasplante de islotes pancreáticos para proteger al paciente de la severa diabetes tipo 3c secundaria a la falta de insulina y glucagón. En los últimos años se ha producido un incremento en interés y aspectos técnicos de esta cirugía para tratamiento de pacientes con pancreatitis recurrente o PC con dolor intratable y calidad de vida severamente deteriorada, en los que ha fracasado el tratamiento médico y endoscópico, con especial hincapié en pacientes con causas genéticas conocidas de pancreatitis crónica o recurrente, cuya progresión de la enfermedad es inevitable y que, además, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar adenocarcinoma de páncreas, como es el caso de la pancreatitis hereditaria. Sin embargo, hay que tener muy en cuenta varios aspectos, como la irreversibilidad de la intervención, la posibilidad de complicaciones graves incluyendo trombosis venosa (porta, intrahepática, entre otras), el difícil manejo posterior de la DM o insuficiencia exocrina que requiere el tratamiento suplementario con enzimas pancreáticas indefinidamente. Además, el 10-20% de estos pacientes tendrán dolor persistente debido a sensibilización central, hiperalgesia visceral, tolerancia a opioides, dolor neuropático o postquirúrgico. El mecanismo por el cual el dolor pancreático persiste después de la pancreatectomía total aún no está definido y muy probablemente es multifactorial.

Esta intervención, por tanto, debe realizarse en centros con una alta experiencia, tras una extensa discusión con el paciente y su familia, el equipo quirúrgico y las demás especialidades implicadas, acerca de los objetivos y los múltiples riesgos, así como de procedimientos o terapias alternativas.

Tratamiento endoscópico vs quirúrgico

Existen pocos estudios que comparen de forma directa el tratamiento endoscópico y quirúrgico del dolor asociado a la PC. Según una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library, al día de hoy, solo existen dos estudios randomizados y controlados comparando los dos abordajes, con resultados favorables al tratamiento quirúrgico en ambos, tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, ambos estudios tienen sus limitaciones con respecto a las técnicas endoscópicas utilizadas y la selección de

pacientes, ya que la mayoría de estos pacientes se encontraban en una fase avanzada de la enfermedad. Actualmente, existe evidencia que apoya que la intervención precoz puede ser beneficiosa en cuanto a control del dolor y preservación de la función pancreática. Esto es debido a que el dolor durante periodos de tiempo prolongado se asocia a sensibilización central y periférica, más difícil de manejar. A su vez la intervención precoz parece asociarse a una menor progresión de la enfermedad siempre y cuando la etiología se haya controlado (en caso de condiciones sistémicas o metabólicas) o el factor nocivo cesado (tabaco o alcohol). Además, se incluyeron pacientes en los que se realizó cirugía resectiva por la presencia de masas asociadas, para lo cual el tratamiento endoscópico es ineficaz. Por otro lado, debido al pequeño número de pacientes disponibles la evidencia es insuficiente para apoyar una intervención u otra en cuanto a otros factores, tales como complicaciones, mortalidad o preservación de la función pancreática.

En este momento la recomendación general es de individualizar los casos teniendo en cuenta una serie de factores. A pesar de la teórica superioridad del tratamiento quirúrgico, la terapia endoscópica no impide la realización de una cirugía posterior y conocemos factores predictivos de buena respuesta al tratamiento endoscópico. La comorbilidad del paciente y los deseos de éste deben tenerse en cuenta tras haber informado previamente de todas las opciones y sus posibles complicaciones. Así pues, el tratamiento endoscópico con o sin ESWL, podría considerarse la primera opción en pacientes con dolor asociado a PC localizada principalmente en cabeza de páncreas y sin masa asociada ni sospecha de neoplasia.

Conclusiones

El abordaje adecuado para el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica y dolor mal controlado es aún incierto. Son necesarios ensayos clínicos controlados y randomizados que comparen el tratamiento endoscópico y quirúrgico, si bien de momento la poca evidencia disponible favorece la cirugía. No existe tampoco clara evidencia en cuanto al tipo de cirugía óptimo. La óptima selección de los pacientes y la presencia de un equipo multidisciplinario experimentado en patología biliopancreática es primordial, ya que una intervención precoz puede verse asociada a un mayor control del dolor y preservación de la función pancreática. El tratamiento endoscópico y/o la litotripsia extracorpórea pueden ser una primera opción en pacientes con factores predictivos de buena respuesta y con enfermedad no avanzada, así como aquellos pacientes malos candidatos o reticentes a cirugía. Por otro lado en pacientes con masa inflamatoria, sospecha de neoplasia o litiasis situadas en cuerpo distal o cola de páncreas debería plantearse un tratamiento quirúrgico, así como en aquellos con fracaso al tratamiento endoscópico o que hayan tomado razonadamente su decisión. El fracaso del tratamiento endoscópico puede ser considerado como contraindicación de una cirugía descompresiva: si no hay respuesta a la disminución de la presión intraductal producida por la intervención endoscópica, el efecto de la descompresión quirúrgica va ser probablemente limitado y en ese caso es mejor elegir resección o intervenciones mixtas.

La pancreatectomía total con trasplante autólogo de islotes o trasplante de páncreas debe plantearse únicamente en centros con gran experiencia y debe ser una opción a considerar siempre en pacientes con pancreatitis crónica de etiología genética y dolor debilitante, siempre y cuando el paciente entienda las consecuencias a largo plazo (riesgo de diabetes y necesidad de tomar enzimas pancreáticas suplementarias indefinidamente).

Son necesarios estudios controlados y randomizados que comparen directamente tratamiento quirúrgico y endoscópico, centrado en fases precoces de la enfermedad para poder definir la mejor estrategia en estos pacientes.

A pesar de todo, un porcentaje de pacientes persistirá con dolor a pesar de tratamiento endoscópico o quirúrgico, reforzando la teoría de la complejidad de los mecanismos implicados en la formación y modulación del dolor asociado a PC.

Referencias

- 1.- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218-24.
- 2.- de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology*. 2013;13(1):18-28. doi: 10.1016.
- 3.- Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Domínguez-Muñoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2012;44(8):784-800. doi: 10.1055/s-0032-1309840.
- 4.- ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):203-14. doi: 10.1016/j.gie.2015.04.022.
- 5.- Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology*. 2016;16(1):83-94. doi: 10.1016/j.pan.2015.10.015
- 6.- Tandan M, Talukdar R, Reddy DN. Management of Pancreatic Calculi: An Update. *Gut Liver*. 2016;10(6):873-880. doi: 10.5009/gnl15555.
- 7.- Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, Arvanitakis M, Bories E, Costamagna G, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(7):657-83. doi: 10.1055/s-0042-108641. Epub 2016 Jun 14.
- 8.- Moole H, Jaeger A, Bechtold ML, Forcione D, Taneja D, Puli SR. Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management. Meta-Analysis and Systematic Review. *Pancreas*. 2016;45(5):651-8.
- 9.- Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection *versus* pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2008;247(6):950-61. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181724ee7.
- 10.- Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, Slivka A, Clavel A, Humar A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas Fest. *Pancreatology*. 2014;14(1):27-35. doi: 10.1016/j.pan.2013.10.009.
- 11.- Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;19(3):CD007884. doi: 10.1002/14651858.CD007884.pub3.
- 12.- Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G, Dunn TB, Humar A, Morgan KA, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases workshop. *Pancreas*. 2014;43(8):1163-71.
- 13.- Glass LM, Whitcomb DC, Yadav D, Romagnuolo J, Kennard E, Slivka AA, et al. Spectrum of use and effectiveness of endoscopic and surgical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Pancreas*. 2014;43(4):539-43.

Sección 5

DIABETES Y PÁNCREAS

Diabetes en pancreatitis y el páncreas de los diabéticos

Néstor Soto Isla

Diabetes pancreatogénica

En la clasificación de la diabetes mellitus de la American Diabetes Association se distingue el grupo de enfermedades del páncreas exocrino o diabetes pancreatogénica (DMP), denominada clásicamente 3c, pero a partir del año 2016 se modificó al grupo 4c. En este grupo podemos mencionar las siguientes etiologías:

1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomía
3. Neoplasia pancreática
4. Fibrosis quística
5. Hemocromatosis
6. Pancreatopatía fibrocalculosa
7. Otras

La DMP comprende el 0,5 a 0,8% de los casos de diabetes en USA y aproximadamente un 75% de los casos de pancreatitis crónica (PC) desarrollarán DMP durante su vida. El desarrollo de insuficiencia exocrina típicamente precede al desarrollo del compromiso endocrino y diabetes. La fisiopatología de la DMP comúnmente involucra inflamación glandular pancreática y subsecuente daño fibrótico, que lleva a la pérdida de las células de los islotes. A diferencia de otros tipos de diabetes, la pérdida de islotes involucra no solamente a las células β , sino también al polipéptido pancreático (PP) precozmente y las células α más tarde en el curso de la enfermedad. Por la insuficiencia pancreática exocrina concomitante, hay también mala digestión de nutrientes, con el subsecuente deterioro en la secreción de incretinas. El reemplazo con enzimas pancreáticas puede mejorar la secreción de incretinas y de insulina, así como la tolerancia a la glucosa. La capacidad secretora de las células β está preservada hasta que la mayor parte de la función exocrina está perdida, pero la presencia de obesidad y la resistencia a la insulina pueden acelerar la presentación clínica de la diabetes en el contexto de enfermedad pancreática. La DMP es caracterizada por frecuentes episodios de hipoglicemia, lo que afecta significativamente la calidad de vida. Una de las causas de estos episodios de hipoglicemia puede ser el reconocimiento deficiente de DMP y, por consiguiente, uso de dosis más alta de insulina que la necesaria. En un estudio de prevalencia que incluyó 1.868 pacientes con diabetes mellitus ingresados al hospital durante 24 meses, 172 pacientes (9,2%) podían ser clasificados como DMP. De ellos, 135 con pancreatitis crónica (PC) (78,5%), 12 con hemocromatosis hereditaria, 14 con cáncer pancreático y 7 con fibrosis quística (FQ). La diabetes por PC ocurrió en 7,2% de todos los sujetos diabéticos. Solamente 51,2% fueron clasificados inicialmente en forma correcta, la mayoría habían sido erróneamente clasificados como diabetes tipo 2. Ewald et al., propusieron los criterios para el diagnóstico de DMP que se mantienen vigentes hasta ahora (Tabla 1).

Diabetes y pancreatitis aguda

Cualquier episodio de pancreatitis aguda puede causar un estado diabético transitorio o aumentar el riesgo de desarrollo subsecuente de diabetes. Una revisión sistemática limitada a estudios de cohorte de pacientes adultos dados de alta después de un ataque de pancreatitis aguda, excluidos

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico de diabetes pancreatogénica (adaptado de Ref. 9)

Criterios mayores (deben estar presentes) <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (test de elastasa-1 fecal monoclonal o test de función directa) - Imágenes pancreáticas patológicas (ultrasonido endoscópico, RNM, TAC) - Ausencia de marcadores autoinmunes asociados a diabetes mellitus tipo 1
Criterios menores <ul style="list-style-type: none"> - Secreción de polipéptido pancreático ausente - Secreción de incretinas alterada (GLP-1) - Sin resistencia a insulina excesiva (ej. HOMA-IR) - Función de células β alterada (ej. HOMA-B, razón péptido-C/glucosa) - Bajos niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K)

los que tenían el diagnóstico previo de prediabetes o diabetes mellitus, insuficiencia pancreática exocrina o PC, incluyó 8 estudios clínicos comprendiendo 234 pacientes. La prevalencia de nuevo diagnóstico de prediabetes o diabetes fue 43% (95% CI: 30%-56%), la de insuficiencia pancreática exocrina fue 29% (95% CI: 19%-39%) y la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina concomitante en individuos con nuevo diagnóstico de prediabetes o diabetes fue de 40% (95% CI: 25%-55%).

Diabetes y pancreatitis crónica

En pacientes con PC hay factores de riesgo conocidos para el desarrollo de diabetes. En una cohorte de 2.011 pacientes con un seguimiento promedio de 22 años, Pan encontró que 564 pacientes (28%) desarrollaron diabetes. Los factores de riesgo independientes fueron: sexo masculino (HR 1,51), abuso de alcohol (HR 2,0), esteatorrea (HR 1,46), estenosis biliar (HR 2,5) y pancreatectomía distal (HR 3,46).

Las recomendaciones del Pancreas Fest 2012 para la detección, evaluación y tratamiento de DM en el contexto de PC destacan lo siguiente:

- Todo paciente con PC debería ser monitoreado para el desarrollo de DM, especialmente si existe larga duración de la enfermedad, pancreatectomía parcial previa y temprano inicio de calcificaciones. Aquellos que desarrollan DMP son más propensos a tener insuficiencia pancreática exocrina coexistente.
- La diabetes secundaria a PC debería ser reconocida como DMP.
- La evaluación inicial debería incluir glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada (HbA1c), repetidos anualmente.
- El empeoramiento, tanto de la glicemia en ayunas como de la HbA1c, debería ser evaluado con prueba de tolerancia a la glucosa oral.
- Una respuesta ausente de PP a la ingestión de una comida mixta es un indicador específico de DMP.
- Los pacientes con DMP deberían ser tratados con terapias de nutrición y farmacológicas a la medida.

Si bien la pancreatitis puede producir diabetes por injuria de las células β pancreáticas, estudios en humanos y animales sugieren que la diabetes puede empeorar la pancreatitis y que la insulina es protectora y facilita la regeneración pancreática. La diabetes aumenta la mortalidad en PC y la DM2 aumenta 3 veces el riesgo de pancreatitis aguda.

Diabetes y pancreatitis autoinmune

Otra causa de DMP puede ser la pancreatitis autoinmune (PAI). En ésta, coexisten características clínicas y morfológicas de pancreatitis aguda y PC. Su forma de presentación es variada, pudiendo observarse como masa circunscrita al páncreas, pancreatitis focal o difusa, en asociación con otras patologías autoinmunes o hallazgos serológicos positivos. A veces resulta difícil descartar el cáncer de páncreas (PanCa). Puede presentar elevación de IgG4 sérica (> 140 mg/dl), pero este fenómeno puede ocurrir en población normal y en 10% de pacientes con PanCa, por lo que no puede ser considerado como único marcador para el diagnóstico. Además del estudio histológico, la respuesta al tratamiento corticoesteroidal, con disminución del tamaño de la masa o aumento de volumen y una rápida resolución de las lesiones ductales y de la obstrucción biliar, puede ayudar a confirmar el diagnóstico y permite evitar la cirugía y continuar con un tratamiento conservador. En caso de que la PAI se presente con diabetes, ésta puede empeorar con la terapia corticoesteroidal y cuando se produce atrofia pancreática.

Diabetes y cáncer de páncreas

La diabetes o intolerancia a la glucosa está presente en más de dos tercios de los pacientes con PanCa. Los estudios epidemiológicos han mostrado consistentemente un modesto aumento del riesgo de PanCa en DM2, con una relación inversa a la duración de la enfermedad. Los sujetos mayores de 50 años con diabetes de nuevo inicio están en mayor riesgo de tener PanCa; sin embargo, se necesitan marcadores adicionales que puedan distinguir diabetes asociada a PanCa de la DM2.

Un estudio realizado en la Mayo Clinic evaluó el patrón de cambios en el tiempo de la glicemia en ayunas e índice de masa corporal (IMC) antes del diagnóstico de PanCa. Revisaron los registros médicos de los casos de PanCa desde 1981 a 2004 y los compararon con un grupo control residente en la misma zona en esa época. Evaluaron 736 casos y 1.875 controles y encontraron que los niveles de glicemia fueron similares entre los casos, comparados a los controles, en los intervalos -60 a -48 , -48 a -36 meses, pero aumentaron progresivamente en los intervalos de -36 a -24 , -24 a -12 y -12 a $+1$ meses. El IMC fue similar hasta 12 meses antes del PanCa, y bajó significativamente en el intervalo de -12 a $+1$ meses. Concluyeron que el PanCa es caracterizado por una hiperglicemia progresiva que comienza 24 meses antes de diagnóstico de PanCa en el contexto de disminución del IMC.

Dado que los síntomas específicos de cáncer se presentan en estados avanzados y menos del 15% de los pacientes tiene enfermedad resecable al momento del diagnóstico, es importante la identificación de grupos de alto riesgo en individuos asintomáticos. Dentro de éstos, se sabe que la presencia de diabetes duplica el riesgo. Entre los predictores independientes de cáncer pancreático en diabetes de nuevo inicio, con menos de 3 años de evolución se han encontrado los siguientes, todos con nivel estadísticamente significativo: edad mayor de 65 años, OR 2,01 (CI 95% 1,55-2,68), no obeso 1,51 (1,14-1,99), tabaquismo 1,55 (1,12-2,14), PC 4,72 (2,71-8,24), coleditiasis 2,02 (1,32-3,11).

La diabetes de larga evolución es considerada un factor etiológico del cáncer y la diabetes de reciente inicio una manifestación precoz del cáncer. La patogenia no está aclarada. La mera destrucción de tejido pancreático por el tumor o por pancreatitis crónica es poco probable. La alta prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en carcinomas menores de 20 mm y la detección primaria de diabetes dos años antes del diagnóstico de cáncer apunta a la influencia de factores humorales más que a efectos locales del tumor.

La incidencia de PanCa en diabetes de nuevo inicio no es suficientemente alta para recomendar evaluación de rutina a todos los pacientes. El riesgo de PanCa en diabetes reciente es significativamente más alto en mayores de 65 años, con historia de PC, coleditiasis, fumadores y no obesos. Enriqueciendo la cohorte de pacientes con diabetes reciente para PanCa con el uso de estos factores de riesgo en combinación, aumentó la probabilidad a cerca de 0,7%, pero excluyó 83% de pacientes

con PanCa. En el subgrupo de pacientes con PC preexistente, el riesgo de PanCa siguiendo la diabetes de nuevo inicio fue cerca de 1%.

Algunos estudios han reportado mejoría de la tolerancia a la glucosa siguiendo a la resección del PanCa. Mientras la diabetes se resolvió en 57% de los casos de diabetes de nuevo inicio, su prevalencia permaneció sin cambios en pacientes con diabetes de larga evolución, por lo que se ha planteado que la diabetes de nuevo inicio en el PanCa es un fenómeno paraneoplásico, causado por productos secretados por el tumor que causan insulinoresistencia, no debido a la destrucción de la glándula como ocurre en la PC. Estudios *in vitro* de músculo esquelético de pacientes con PanCa comparados con controles mostraron disminución de la actividad de PI-3 quinasa y del transporte de glucosa, lo cual contribuye a la insulinoresistencia en estos pacientes.

Diabetes por fibrosis quística de páncreas

Se ha demostrado que mutaciones en el gen cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) localizado en el brazo largo del cromosoma 7, deterioran la composición de fluidos y secreciones, en particular de pulmón y páncreas, llevando a obstrucción y fibrosis progresiva. La mutación CFTR F508 es la más frecuente, con tasas superiores a 70% en sujetos caucásicos con fibrosis quística (FQ). La producción de secreciones anormalmente viscosas de glándulas exocrinas, vistas como masas eosinofílicas redondeadas, distienden y obstruyen los ductos pancreáticos, con destrucción de gran parte del parénquima exocrino y fibrosis del intersticio. Hay islotes normales presentes.

La DM es una comorbilidad frecuente en la FQ. Aproximadamente un 80% de los pacientes con mutación de CFTR desarrollan DM a edad media. La DM relacionada a FQ ocurre principalmente por deficiente secreción de insulina, especialmente en la primera fase, con menor contribución de insulinoresistencia. La pérdida de la secreción de insulina se asume que es colateral al daño a los islotes, producido por la enfermedad exocrina severa. La mortalidad en los pacientes portadores de FQ y DM asociada, es mayor que en los pacientes con FQ sin DM. Un estudio que incluyó 66 pacientes evaluó la supervivencia a los 3,5 años de seguimiento, según la presencia de hipoglicemia, hiperglicemia y variabilidad de la glicemia durante la admisión. Se demostró que la hipoglicemia estuvo asociada con mayor tasa de readmisión o muerte y no se encontró una asociación significativa entre la hiperglicemia o la variabilidad de la glucosa y la tasa de readmisión o mortalidad.

Diabetes por hemocromatosis

El exceso de hierro libre es tóxico, pero al mismo tiempo el hierro es requerido para la función normal de las células β y la homeostasis glucídica. En la patogenia de la diabetes, el hierro genera especies reactivas de oxígeno, lo que induce daño oxidativo y apoptosis. La asociación entre hierro y diabetes fue primero descubierta en pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH), trastorno genético por sobrecarga de hierro descrito por Trousseau en 1865. La mayoría de los casos de HH son causados por polimorfismos en el gen HFE, descubierto por Feder en 1996. Un 50-60% de las personas con HH presentan diabetes, que se produce por doble mecanismo: sobrecarga de hierro en las células β y resistencia a insulina por lesión hepatocelular. Entre las pruebas diagnósticas está el Índice Saturación Transferrina (IST) que es la manifestación fenotípica más temprana: un índice de sospecha es $IST > 45\%$ en varones e $IST > 40\%$ en mujeres. Un $IST > 50\%$ tiene una sensibilidad de 0,92 y especificidad de 0,93, con un valor predictivo positivo de 0,86. La ferritina mide los depósitos de hierro, pero es menos sensible que IST y no es específica. Valores $> 300 \text{ ng/ml}$ en varones y $> 200 \text{ ng/ml}$ en mujeres son de alta sospecha y en la hemocromatosis hereditaria confirmada, es mayor de 1.000 ng/ml y existe fibrosis hepática.

Se ha descrito una asociación entre el metabolismo del hierro y la DM2. Los niveles de ferritina y hepcidina se asocian al estado inflamatorio en pacientes con DM2 y obesidad. Un estudio chileno que

comparó a sujetos obesos no DM, DM2 no obesos y DM2 obesos, demostró que los 3 grupos tenían niveles de ferritina mayores que los controles. Los pacientes DM2 obesos y DM2 no obesos tenían mayores niveles de PCR ultrasensible. Esto se asoció a una mayor expresión de genes de inflamación como TNF- α , IL-6, NFkB y toll like receptor TLR- 2/4 en pacientes con DM2 no obesos, obesos sin DM y DM2 obesos, lo que exacerba y perpetúa el estado inflamatorio.

Diabetes por pancreatectomía

Los pacientes sometidos a pancreatectomía por enfermedad tumoral o trauma pueden quedar con DMP precozmente o en los años siguientes, dependiendo de la masa pancreática reseçada. En la pancreatectomía total es muy probable que se produzca una diabetes inestable, con riesgo de complicaciones crónicas y a corto plazo un alto riesgo de presentar hipoglicemias. La ausencia de glucagón en la DMP, el cual juega un rol como mecanismo de defensa frente a una hipoglicemia, es una condición que favorece éstas, pero por otra parte su ausencia disminuye el riesgo de desarrollar cetoacidosis, ya que el glucagón participa en la formación de los cuerpos cetónicos. Si el paciente no tenía signos de insulinoresistencia previa a la resección pancreática, suelen requerir dosis baja de insulina, pero con esquemas de múltiples dosis para controlar los niveles basales y postprandiales. Se ha observado que el mejor control metabólico se asocia a un mejor pronóstico en los pacientes con pancreatectomía total en relación a complicaciones, recurrencia del tumor y sobrevida a largo plazo.

En la Tabla 2 se resumen los principales elementos a considerar en el diagnóstico diferencial de DM1, DM2 y DMP.

Tratamiento de DMP

En el manejo de la DMP se recomienda tener las siguientes consideraciones:

La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas puede aumentar la secreción pancreática de GLP-1 y GIP, así como la insulina y el péptido C postprandial. Debe realizarse un manejo nutricional apropiado y terapia standard de diabetes. Existe déficit de estudios específicos para DMP. En primera línea se debe usar insulina en sujetos de bajo peso o con HbA1c muy elevada. La metformina es recomendable en obesos y con HbA1c levemente elevada. La metformina ha mostrado, en estudios

Tabla 2. Hallazgos clínicos y de laboratorio en tipos de diabetes (Adaptada de Ref. 20)

Parámetro	DM1	DM2	DMP
Cetoacidosis	Común	Rara	Rara
Hipoglicemia	Común	Rara	Común
Sensibilidad periférica a insulina	Normal o disminuida	Disminuida	Normal o aumentada
Sensibilidad hepática a insulina	Normal o disminuida	Disminuida	Normal o disminuida
Niveles de insulina	Baja o ausente	Alta o "normal"	"Normal" o baja
Niveles de glucagón	Normal o alto	Normal o alto	"Normal" o bajo
Niveles de PP	Normal o bajo (tardío)	Normal o alto	Bajo o ausente
Niveles de GIP	Normal o bajo	Variable	Bajo
Niveles de GLP-1	Normal	Variable	Variable
Típica edad de inicio	Niñez o adolescencia	Adulthood	Cualquiera
Etiología típica	Autoinmune	Obesidad, edad	PC, FQ, postoperatoria

PP= polipéptido pancreático; GIP= polipéptido inhibidor gástrico GLP-1= Glucagon-like peptide 1.

caso-control, reducir el riesgo de PanCa. Un metaanálisis concluyó que la metformina tiene un efecto protector en la mortalidad global por cáncer (RR 0,66 [95% CI 0,49, 0,88]), pero en el análisis específico para PanCa, usando 6 estudios, mostró un efecto no significativo (RR 0,48 [95% CI 0,2, 1,17]). Los estudios son heterogéneos para proveer datos reproducibles que permitan aclarar la asociación entre metformina y riesgo de PanCa, en todo caso, su uso parece ser seguro. El rol de otros antidiabéticos orales es incierto. En los casos de pancreatctomía total con control metabólico muy inestable, especialmente con hipoglicemias severas o inadvertidas, el uso de insulina en bomba de infusión con sensor continuo integrado a la bomba, puede permitir una reducción significativa de las hipoglicemias.

La prevención de la DMP depende principalmente del adecuado control de la PC subyacente, pero no existe un tratamiento específico para evitar la progresión y representa una necesidad crítica de investigación.

Compromiso del páncreas exocrino en diabetes

La insuficiencia pancreática exocrina está presente, en promedio, en 52,4% (18-100%) de los pacientes con diabetes mellitus, más frecuente en DM1. Usando test indirectos de función exocrina, Hardt encontró que un 51% (26-74%) de los pacientes con DM1 y 32% (28-36%) de los pacientes con DM2 mostraron función exocrina anormal. Un estudio chileno que incluyó pacientes con DM1 y con DM2 encontró que, utilizando la elastasa fecal como medición del compromiso exocrino, ésta se encontraba en rango normal ($> 200 \mu\text{g/g}$) en 47 pacientes (67%), levemente disminuida (100-200 $\mu\text{g/g}$) en 10 (14%) y severamente disminuida en 13 (19%) de pacientes con diabetes. El nivel promedio en los pacientes con diabetes se encontraba en un rango intermedio entre controles normales y pacientes con PC.

Dentro de las hipótesis que explican el daño pancreático en pacientes con DM se ha mencionado:

- La insulina como factor trófico para el tejido exocrino.
- Cambios en la secreción/acción de otras hormonas de los islotes.
- Autoinmunidad.
- Como consecuencia de enfermedades pancreáticas subyacentes.
- Como complicación de neuropatía diabética. En relación a este punto, se sabe que los mecanismos que explican la insuficiencia pancreática exocrina pueden involucrar el compromiso de reflejos enteropancreáticos o cambios en los péptidos gastrointestinales. Un 50% de la respuesta pancreática a una comida puede ser mediada por reflejos enteropancreáticos y una interrupción de éstos por una neuropatía autonómica puede deteriorar severamente la función pancreática exocrina.

Referencias

- 1.- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S13-22.
- 2.- Uc A, Andersen D, Bellin M, Bruce J, Drewes AM, Engelhart J, et al. Chronic Pancreatitis in 21 century. Research challenges and Opportunities. Pancreas 2016;45:1365-75.
- 3.- Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic disease (type 3c). Diabetes Metabolism Research and Reviews 2012;28: 338-42.
- 4.- Das S, Kennedy J, Murphy R, Phillips A, Windsor JA, Petrov MS. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. World J Gastroenterology 2014;20:17196-205.
- 5.- Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin J, Li BR, et al. Risk Factors for Diabetes mellitus in Chronic Pancreatitis. A Cohort of 2011 patients. Medicine 2016;95(14):e3251.
- 6.- Rickels MR, Bellin M, Toledo F, Robertson R, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, Evaluation and Treatment of Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. Pancreatology 2013;13(4): doi:10.1016/j.pan.2013.05.002.
- 7.- Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? Exp Diabetes Res. 2011;2011:761950. doi:10.1155/2011/761950.

- 8.- Mancilla C, Hurtado C, Tobar E, Orellana I, Pineda P, Castillo I, et al. Función pancreática exocrina en diabetes mellitus. Determinación de elastasa fecal. *Rev Med Chile* 2006;134:407-14.
- 9.- Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7276-281.
- 10.- Muñoz S, Mancilla C, Moyano L, Castillo C, Rossi R, Brahm J, Berger Z. Pancreatitis autoimmune. Experiencia clínica y revisión de la literatura. *Rev Med Chile* 2010;138:295-302.
- 11.- Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, Takenaka M, Arisaka Y, Azuma T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2014;14:361-5.
- 12.- Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, Andrade M, et al. Temporal Association of Changes in Fasting Blood Glucose and Body Mass Index with Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2318-325.
- 13.- Zavoral M, Minarikova P, Zavada F, Salek C, Minarik M. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:2897-908.
- 14.- Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2015;6:e118.
- 15.- Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58:331-45.
- 16.- Jones GC, Chong ZM, Gilmour J, Matheson C, MacGregor G, Sainsbury C. Patterns and Impact of Hypoglycemia, Hyperglycemia and Glucose Variability on Inpatients with Insulin-Treated Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Ther* 2016;7:575-82.
- 17.- Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology. *Acta Physiol* 2014;210:717-32.
- 18.- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi, Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class IIlike gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
- 19.- Andrews M, Soto N, Arredondo M. Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes and obesity. *Nutrition* 2015;51-7.
- 20.- Andersen D, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017;63:1103-10.
- 21.- Hao-Jun Shi, Chen Jin, De-Liang Fu. Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 2017;23(2):265-74.

Trasplante de páncreas

Javier Chapochnick Friedmann

A comienzo del siglo XX la expectativa de vida de un paciente diagnosticado con diabetes mellitus (DM) era de aproximadamente 2 años. Esto hasta que, a comienzos de la década de 1920, los científicos Frederick Banting, Charles Best y John Macleod, descubrieran la insulina, lo que llevó a Banting y Macleod a recibir el Premio Nobel de Medicina en 1923. Con este descubrimiento la DM pasó de ser una enfermedad rápidamente fatal a una enfermedad crónica y, como tal, asociada a complicaciones propias de una enfermedad crónica.

Si bien la terapia agresiva con insulina ha demostrado ser beneficiosa al prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias de la DM, hasta la fecha no existe un mecanismo que sea capaz de reemplazar la función de las células secretoras de insulina de manera de lograr un estado de euglicemia estable en los pacientes diabéticos sin ponerlos en riesgo de eventos de hipoglicemia, los cuales pueden ser tanto o más peligrosos que la hiperglicemia misma. Es por esto que los pacientes diabéticos son mantenidos en un estado de hiperglicemia “permisiva”, y es esta hiperglicemia la principal causa del desarrollo de las complicaciones secundarias de la DM, como son la nefropatía, cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica, neuropatía periférica, retinopatía y gastropatía, entre otras.

Dentro de las complicaciones más temidas está la nefropatía diabética, la cual se presenta en algún grado en aproximadamente el 30% de los pacientes diabéticos, y esta asociación de DM junto a insuficiencia renal crónica (IRC) lleva consigo una altísima mortalidad. Es conocido que aquellos pacientes con DM e IRC en diálisis tienen una mortalidad anual de aproximadamente 20% y aquellos pacientes insuficientes renales que llegan al trasplante de riñón por el solo hecho de ser diabéticos tienen peores resultados que los pacientes cuya etiología de IRC es otra.

La experimentación relacionada a trasplante de páncreas se inició mucho antes del descubrimiento de la insulina. En 1891 trozos de páncreas de perros implantados bajo la piel de estos mismos prevenían el desarrollo de diabetes luego de serles removido el páncreas. A pesar de extensos experimentos, tanto en animales como en humanos, el trasplante de páncreas no fue una realidad hasta 1966 cuando Kelly trasplantó el primer páncreas completo en un paciente diabético en la Universidad de Minnesota. Debido a los malos resultados muy pocos casos fueron llevados a cabo hasta fines de la década de 1970. Pero en la década de 1980 con la depuración de la técnica quirúrgica y el desarrollo de nuevos inmunosupresores comenzó a observarse un importante aumento de estos trasplantes. En la actualidad, en USA, cerca de 1.200 trasplantes de páncreas se realizan cada año.

El trasplante de páncreas logra un estado de euglicemia independiente del uso de insulina exógena que altera la progresión de las complicaciones secundarias de la DM.

Un trasplante exitoso logra:

- Euglicemia sin necesidad de insulina exógena
- Normaliza los niveles de HbA1c
- Revierte el daño inicial en los riñones nativos
- Previene la recurrencia de nefropatía diabética en los riñones trasplantados
- Estabiliza la retinopatía diabética y los cambios microvasculares
- Revierte la neuropatía periférica
- Mejora calidad y cantidad de vida

La importancia de la euglicemia lograda se ve reflejada en numerosos estudios en los cuales se ha demostrado que el factor pronóstico más importante en la supervivencia de los pacientes trasplantados es la normalización de su glicemia y de la HbA1c. Al mismo tiempo el efecto protector del injerto

pancreático en el injerto renal es tal que se logran sobrevidas del injerto renal incluso mayores que las obtenidas de injertos renales de donantes vivos.

Existen tres tipos de trasplante de páncreas:

- Trasplante simultáneo de páncreas y riñón. Ambos órganos provenientes del mismo donante fallecido. Aproximadamente el 75% de los trasplantes corresponde a este tipo
- Trasplante de páncreas después de riñón. Corresponde aproximadamente al 15% de los casos y se realiza en pacientes que ya recibieron un trasplante renal en el pasado
- Trasplante solo de páncreas. En pacientes sin falla renal, pero con DM muy problemática en quienes el tratamiento médico ha fallado. Corresponde aproximadamente al 10% de los casos

Son candidatos a trasplante de páncreas los siguientes pacientes:

- DM tipo 1 que son candidatos a trasplante renal
- DM tipo 1 con falla renal inicial
- DM tipo 1 posterior a trasplante renal
- DM tipo 1 sin falla renal, pero con DM severamente inestable (hipoglicemia sintomática)
- Algunos pacientes con DM tipo 2 (IMC < 28 y bajos requerimientos de insulina)

Las contraindicaciones para trasplante de páncreas son similares a las del trasplante de otros órganos. Entre ellas:

- Coexistencia de comorbilidades severas no corregibles (cardiopatía coronaria no corregible, enfermedad pulmonar severa, entre otras)
- Infección o neoplasia activa
- Abuso de sustancias activo
- Incapacidad de entender y adherir al régimen de seguimiento y tratamiento posterior al trasplante

La evaluación de los pacientes potenciales receptores es multidisciplinaria e involucra a cirujanos, nefrólogos, diabetólogos, nutricionistas, psicólogos, cardiólogos, enfermera coordinadora de trasplante, entre otros. Se realizan exámenes e imágenes según un protocolo de evaluación estandarizado y se pone especial énfasis en la evaluación cardiovascular dada la alta prevalencia de cardiopatía coronaria en estos pacientes. Se estima que 45-55% de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica inicial tienen estenosis significativa (> 50%) de al menos un vaso, y ésta es por lo general asintomática.

Cirugía

Con el trasplante de páncreas se logra que la producción endocrina del injerto pancreático sea secretada a la circulación sanguínea y que la producción exocrina (800-1.000 cc al día) sea liberada al intestino o vejiga. El páncreas nativo no es removido. El injerto pancreático es implantado en posición heterotópica. El trasplante consta de tres etapas: el procuramiento, la cirugía de banco y el implante propiamente tal.

Procuramiento

Por lo general se utilizan donantes entre 15 y 45 años, sin antecedentes de DM, pancreatitis, alcoholismo ni obesidad. No son contraindicaciones para la donación de páncreas la hiperamilasemia ni hiperglicemia transitoria, muy frecuentes en pacientes donantes potenciales en unidades de pacientes críticos. El determinante más importante en la utilización de un injerto pancreático es la inspección del injerto por el equipo quirúrgico que realiza el procuramiento. De manera de poder utilizarlo se deben descartar anomalías anatómicas que impidan su uso, infiltración grasa significativa, fibrosis, signos de pancreatitis (saponificación), trauma pancreático.

Cirugía de banco

La cirugía de banco consiste en la óptima preparación del injerto para ser implantado. En el caso del páncreas es una etapa larga y laboriosa en la cual el segmento duodenal procurado es acortado, múltiples ramas vasculares son ligadas, el bazo es removido y se construye un injerto en Y griega en la arteria mesentérica superior y esplénica del injerto utilizando los vasos ilíacos del mismo donante, dejando así al injerto pancreático en óptimas condiciones para ser trasplantado (Figura 1).

Implante

El trasplante de páncreas es una cirugía intraperitoneal y heterotópica, el páncreas nativo no es removido. Si bien existen diferentes modalidades de implante en las cuales la vena porta del injerto puede ser anastomosada ya sea a la vena cava o vena mesentérica superior y el drenaje exocrino puede ser vía intestinal o vesical, la técnica más frecuentemente utilizada en el mundo consiste en la anastomosis venosa a la vena cava, anastomosis arterial a los vasos ilíacos y el drenaje exocrino mediante la anastomosis del duodeno del injerto al intestino delgado del receptor. El páncreas es por lo general implantado a derecha dejando el lado izquierdo para el implante del injerto renal, el cual frecuentemente es trasplantado en simultáneo (Figura 2).

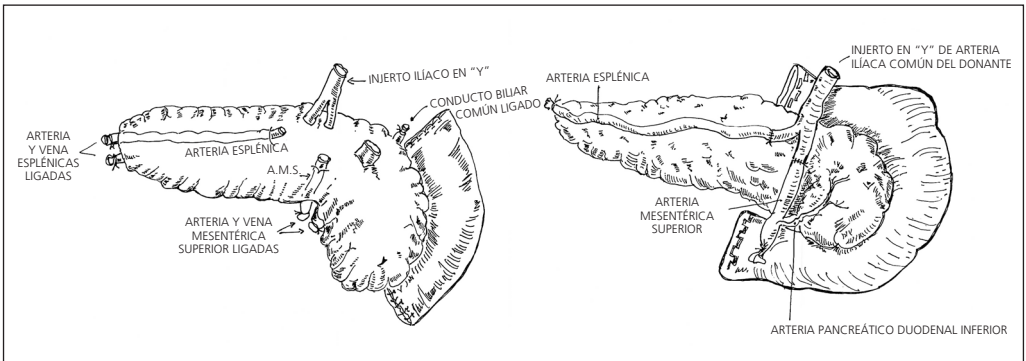


Figura 1. Cirugía de banco (figuras son creación del Dr. Jorge Rojas).

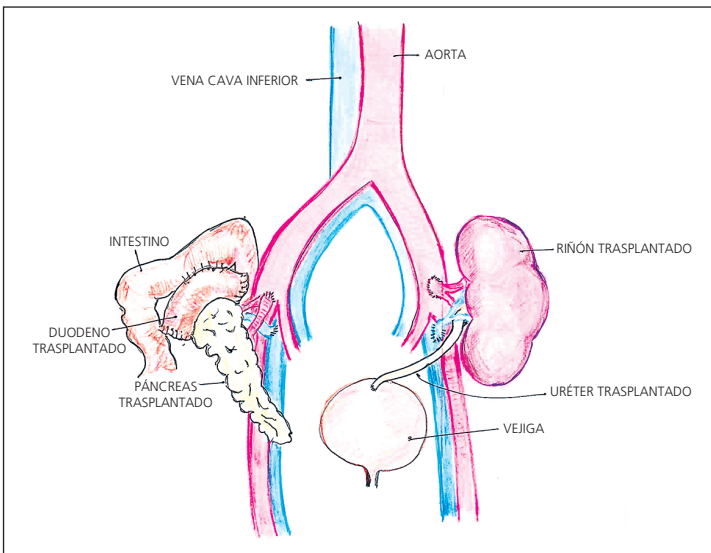


Figura 2. Trasplante riñón-páncreas (figura es creación del Dr. Jorge Rojas).

Posterior a la cirugía los pacientes son trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos y se mantiene una estricta vigilancia tanto de los parámetros clínicos habituales a cualquier paciente quirúrgico como del funcionamiento de los injertos trasplantados. La glicemia capilar, amilasa y lipasa son los parámetros de laboratorio más importantes en la vigilancia de función del injerto pancreático. La gran mayoría de los pacientes trasplantados de páncreas normaliza su glicemia muy rápidamente y no requiere insulina postoperatoria. Los controles de laboratorio e imágenes se rigen por un protocolo bien definido.

Inmunosupresión

Tal como en el trasplante de otros órganos la inmunosupresión busca un equilibrio en el cual se busca prevenir el rechazo del injerto, minimizar la toxicidad de estos medicamentos, mantener bajos índices de infección y neoplasias y lograr las mayores tasas posibles de supervivencia del injerto y del paciente. El uso de agentes de inducción es la regla siendo el más frecuentemente utilizado la globulina antitimocítica (timoglobulina). Otras alternativas utilizadas con menos frecuencia son el basiliximab (Simulect) y alemtuzumab (Campath). Dentro de los medicamentos usados como parte de la inmunosupresión de mantención se encuentran la prednisona, tacrolimus, ciclosporina, micofenolato, azatioprina y sirolimus. Si bien hay numerosos protocolos distintos en uso el más frecuentemente utilizado es la combinación de tacrolimus, micofenolato y prednisona. El uso de agentes de inducción y esquemas de inmunosupresión de mantención, como los antes mencionados junto al gran desarrollo que han presentado las técnicas de histocompatibilidad, han permitido disminuir los índices de rechazo durante el primer año posterior al trasplante desde 80% en la década de 1980, a menos de 20% en la actualidad y las pérdidas de injerto por razones inmunológicas a menos de 5%.

Resultados

Históricamente los resultados subóptimos en trasplante de páncreas se debían a la pérdida de injertos en el periodo perioperatorio por complicaciones quirúrgicas y a las posteriores pérdidas por rechazo. Hoy en día, gracias a la depuración de la técnica quirúrgica y a la concentración de los casos en centros de experiencia, las pérdidas perioperatorias son del orden del 8% aproximadamente y la tasa anual de rechazo agudo el primer año postrasplante es de aproximadamente 15%, siendo la gran mayoría de estos casos de rechazo tratados y manteniendo una óptima función del injerto posteriormente.

La mortalidad el primer año postrasplante es del orden del 1% y 5 años postrasplante aproximadamente el 90% de los pacientes trasplantados de páncreas sigue vivo, lo que contrasta drásticamente con la altísima mortalidad anual de estos pacientes previo al trasplante.

Realidad chilena

El primer trasplante de páncreas en Chile fue realizado el año 1994, sin embargo, el número de trasplantes de páncreas por año en las siguientes dos décadas fue de menos de 1 caso al año. Al mismo tiempo no existía en Chile una lista de espera para trasplante de páncreas que reflejara la verdadera necesidad por este trasplante en el país.

De los cerca de 1.200 pacientes en espera por un trasplante de riñón en Chile, aproximadamente, 30% de ellos son diabéticos. Además, existen cerca de 16.000 personas en diálisis en el país que no están aún en lista de espera para un trasplante renal. De estos, también aproximadamente un tercio son diabéticos. Esto nos da una idea de la real necesidad de trasplante de páncreas en nuestro país.

En el año 2014 Clínica Santa María estableció un programa de trasplante de páncreas abierto a pacientes del sector privado y público que ha permitido aumentar de manera muy significativa el número de trasplantes realizados anualmente y al mismo tiempo el número de pacientes en lista

de espera por un trasplante de páncreas logrando así ofrecer esta terapia a cada vez más pacientes que la necesitan. Hasta la edición de este libro, se han realizado 31 trasplantes de páncreas en este programa.

Referencias

- 1.- Starzl T, Thai N, Shapiro R. The History of Pancreatic Transplantation. En: Robert Corry, Ron Shapiro. Pancreatic Transplantation 2007;19-29.
- 2.- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329(14):977-86.
- 3.- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967;61:827-37.
- 4.- Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Long term outcomes after pancreas transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2102;17(1):100-5.
- 5.- Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Pancreas. Am J Transplant. 2018;18 Suppl 1:114-71.
- 6.- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Eng J Med 1998;339:69-75.
- 7.- Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. Lancet 1993;342:1193-6.
- 8.- Wilczek HE, Jaremkó G, Tydén G, Groth CG. Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect. Transplantation 1995;59:51-7.
- 9.- Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. Diabetes 1993;42:1482-6.
- 10.- Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney *versus* kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. Transplantation 1994;57:816-22.
- 11.- Esmatjes E, Adan A, Ricart MJ, Oppenheimer F, Sáenz A, López-Boado MA. Long-term evolution of diabetic retinopathy and renal function after pancreas transplantation. Transplant Proc 1992;24:12-3.
- 12.- Esmatjes E, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, González-Clemente JM, Sáenz A, Astudillo E. Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. Clin Transplant 1994;8:75-8.
- 13.- Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. Annals of Surgery 2009; 250:618-30.
- 14.- Palsson R, Patel U. Cardiovascular Complications of Diabetic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21(3):273-80.
- 15.- Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes, and geographic variation in utilization. American Journal of Transplantation 2010;10:837-45.

Sección 6

LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

Aproximación clínico radiológica a las lesiones quísticas del páncreas

Mario Santamarina Rovello

Históricamente se consideraba que las lesiones quísticas del páncreas eran poco frecuentes, sin embargo, su incidencia está en aumento debido a los avances tecnológicos y a un incremento progresivo en la utilización de la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM). Estas lesiones se encuentran en forma incidental en estudios de TC y RM de abdomen en un 1,2% a 2,6% y un 13,5% hasta un 19,6% respectivamente, su prevalencia aumenta con la edad, y habitualmente generan un desafío diagnóstico para radiólogos y crean un dilema en el manejo para los médicos tratantes.

Las lesiones quísticas del páncreas presentan etiología y comportamiento variado. Existen lesiones no neoplásicas y lesiones neoplásicas, donde estas últimas pueden ser benignas, potencialmente malignas y francamente malignas (Tabla 1). Se considera que los pseudoquistes y las neoplasias quísticas pancreáticas, representan más del 90% de las lesiones quísticas que encontramos habitualmente en el páncreas. Dentro del grupo de las neoplasias quísticas pancreáticas, el cistoadenoma seroso (CAS), la neoplasia papilar mucinosa intraductal (IPMN) y la neoplasia quística mucinosa (NQM) corresponde cada uno a un tercio de este grupo aproximadamente.

Las neoplasias quísticas pancreáticas de índole mucinoso (NQM e IPMN) son lesiones que tienen potencial maligno. Los CAS son neoplasias benignas sin potencial maligno, sin embargo en ocasiones, pueden crecer en forma significativa y producir síntomas, requiriendo resolución quirúrgica.

Los datos demográficos y clínicos del paciente son de utilidad, ya que permiten orientar el diagnóstico (Figura 1). Generalmente, la mayoría de estas lesiones son asintomáticas y se diagnostican en forma incidental en estudios de imágenes. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar síntomas relacionados a efectos de masa, como dolor abdominal, saciedad precoz, vómitos e ictericia; o síntomas debido a obstrucción o comunicación con el conducto pancreático principal, como pancreatitis recurrente. Las neoplasias quísticas malignas avanzadas, pueden ser clínicamente indistinguibles de un adenocarcinoma de páncreas.

Tabla 1. Clasificación de las principales lesiones quísticas pancreáticas

I. Quistes no neoplásicos <ul style="list-style-type: none">- Pseudoquistes- Quistes congénitos o simples- Quistes de retención
II. Quistes neoplásicos o neoplasias quísticas pancreáticas <ul style="list-style-type: none">- Lesiones quísticas mucinosas<ul style="list-style-type: none">- Neoplasia intraductal papilar mucinosa (IPMN)- Neoplasia mucinosa quística (NQM)- Lesiones quísticas no mucinosas<ul style="list-style-type: none">- Neoplasia quística serosa- Neoplasia sólida pseudopapilar- Neoplasia quística neuroendocrina- Neoplasia quística de células acinares
III. Otras lesiones neoplásicas <ul style="list-style-type: none">- Adenocarcinoma ductal con degeneración quística





Cistoadenoma seroso	 "tumor de la abuela" > 60 años MUJERES (>75%)
IPMN (neoplasia intraductal papilar mucinosa)	 "tumor del abuelo" > 60 años HOMBRES (60%)
Neoplasia quística mucinosa	 "tumor de la madre" 30-50 años MUJERES (>95%)
Neoplasia epitelial sólida y papilar	 "tumor de la hija" 20-30 años MUJERES (>99%)
Pseudoquiste pancreático	Antecedentes pancreatitis aguda y/o crónica Antecedentes alcoholismo

Figura 1. Datos demográficos y clínicos que orientan en el diagnóstico de lesiones quísticas pancreáticas.

En relación al enfoque imagenológico, deberíamos inicialmente determinar si la lesión corresponde o no a una lesión quística pancreática, debiendo incluirse en el diagnóstico diferencial quistes de duodeno, lipomas, aneurismas trombosados de la arteria esplénica y en ocasiones, un tumor submucoso gástrico exofítico y necrosado que también puede simular un quiste pancreático (Figura 2).

En base a características tales como la forma, presencia o ausencia de septos, espacios quísticos (único o múltiples), localización, relación con el conducto pancreático principal, presencia y localización de calcificaciones, podemos realizar un adecuado enfoque diagnóstico de las lesiones quísticas pancreáticas (Figura 3).

Lesiones microquísticas

La única lesión que corresponde a este grupo es el cistoadenoma seroso (CAS). Como se mencionó previamente, se presentan principalmente en mujeres (75%) entre los 60 a 70 años ("tumor de la abuela"), su incidencia aumenta con la edad y representan alrededor de un 30% de los tumores quísticos de páncreas. Son lesiones quísticas de superficie lobulada, con múltiples espacios quísticos de pequeño tamaño separados por tabiques delgados, tapizados por células epiteliales, dando en ocasiones un aspecto en "panal de abejas". Los tabiques pueden confluir conformando la característica cicatriz central estrellada, que puede en ocasiones calcificar (hasta en un 30% de los casos), y es altamente específica, a tal punto que se considera patognomónica. La presencia de pequeños espacios quísticos y múltiples tabiques con realce después de la administración del medio de contraste

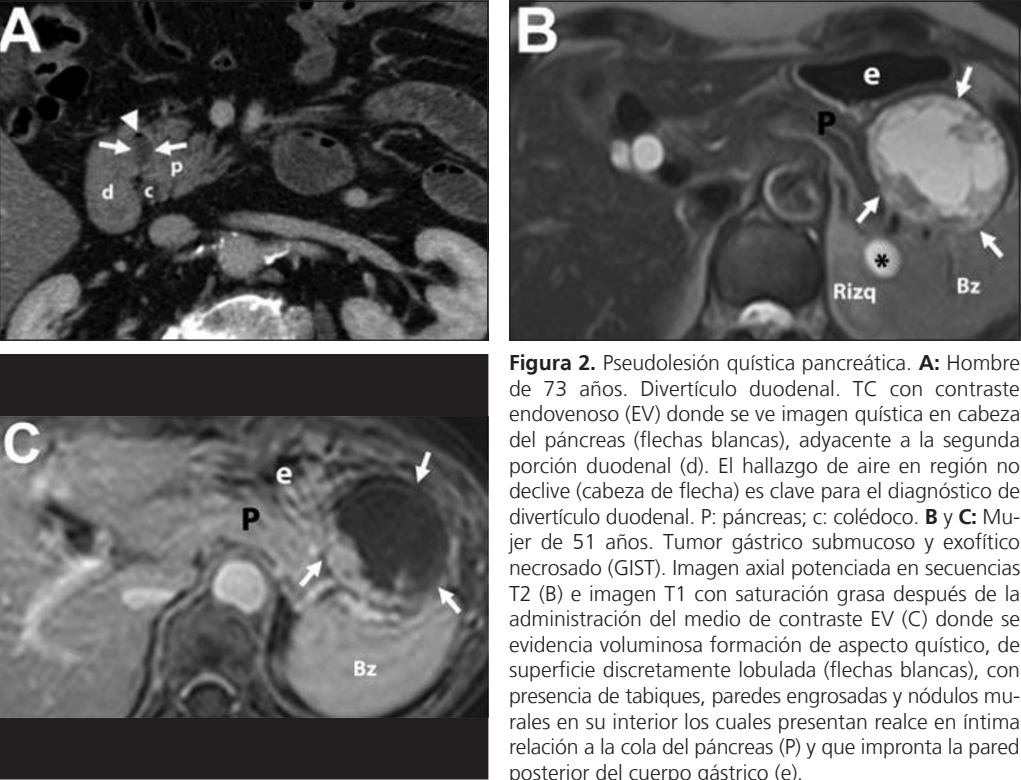


Figura 2. Pseudolesión quística pancreática. **A:** Hombre de 73 años. Divertículo duodenal. TC con contraste endovenoso (EV) donde se ve imagen quística en cabeza del páncreas (flechas blancas), adyacente a la segunda porción duodenal (d). El hallazgo de aire en región no declive (cabeza de flecha) es clave para el diagnóstico de divertículo duodenal. P: páncreas; c: colédoco. **B y C:** Mujer de 51 años. Tumor gástrico submucoso y exofítico necrosado (GIST). Imagen axial potenciada en secuencias T2 (B) e imagen T1 con saturación grasa después de la administración del medio de contraste EV (C) donde se evidencia voluminosa formación de aspecto quístico, de superficie discretamente lobulada (flechas blancas), con presencia de tabiques, paredes engrosadas y nódulos murales en su interior los cuales presentan realce en íntima relación a la cola del páncreas (P) y que impronta la pared posterior del cuerpo gástrico (e).

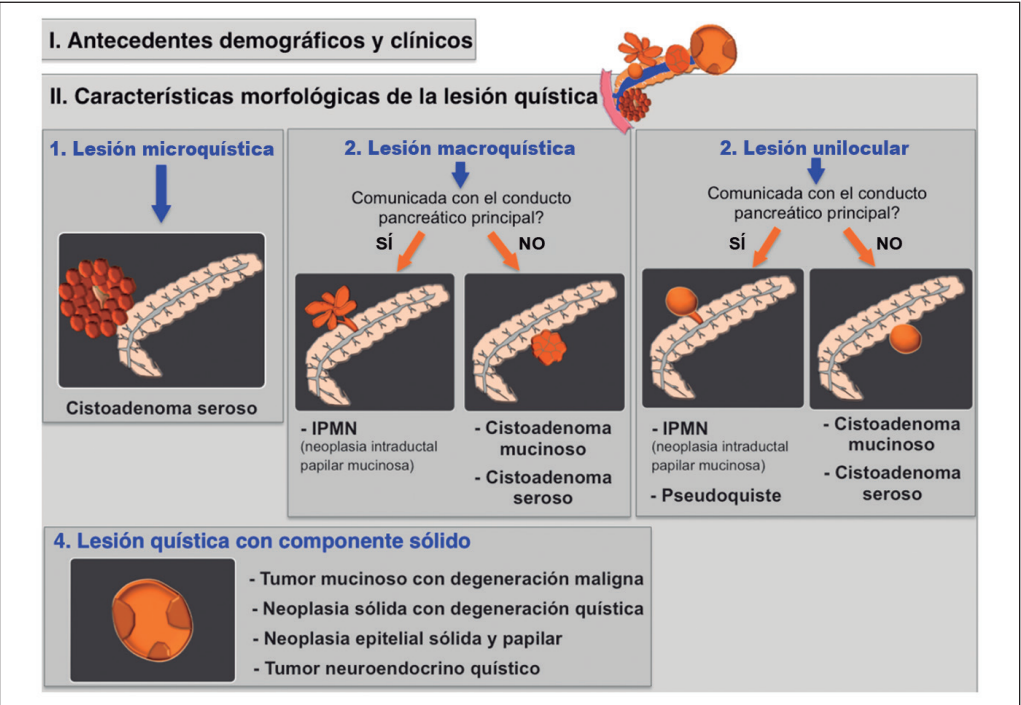


Figura 3. Enfoque diagnóstico según características morfológicas.

endovenoso, pueden dar el aspecto erróneo de una lesión sólida en TC. En RM los numerosos espacios quísticos se observan como múltiples focos hiperintensos en las imágenes potenciadas en T2, y realce progresivo de los tabiques y de la cicatriz en imágenes más tardías después de la administración del medio de contraste endovenoso (Figura 4). Este tipo de presentación es la más frecuente (hasta un 70%). Se sitúan en cabeza (42%), unión de cuerpo con la cola (48%), cuerpo (7%), y en ocasiones pueden ser múltiples, generalmente cuando están asociados a la enfermedad de von Hippel-Lindau (< 3%) (Figura 5). No presentan comunicación con el conducto pancreático principal. Estas son lesiones benignas, de crecimiento lento, que raramente pueden invadir estructuras vecinas y presentar síntomas, y muy infrecuentemente pueden malignizar (Figura 6).

Lesiones macroquísticas

Estas lesiones también incluyen quistes multiloculares, pero con espacios quísticos de mayor tamaño (generalmente más de 2 cm) y en menor número que las microquísticas. En este grupo están incluidos la variedad macroquística del CAS y los tumores mucinosos del páncreas, representados por las neoplasias mucinosas quísticas (NQM) y las neoplasias intraductales papilares mucinosas (IPMN), estando esta última comunicada con el conducto pancreático principal. La importancia de este grupo radica en que los tumores mucinosos tienen un elevado potencial maligno, y se asocian a mayor incidencia de adenocarcinoma de páncreas. La variedad oligoquística o macroquística del CAS (Figura 7) es una forma de presentación infrecuente (menos del 10%) y el principal diagnóstico diferencial es con las neoplasias mucinosas quísticas. Debe sospecharse este tipo de tumor cuando encontramos un tumor macroquístico que presenta superficie lobulada, cicatriz y calcificación central, localización cefálica y ausencia de invasión local o metástasis.

Las NQM son muy frecuentes, y representan casi la mitad de las neoplasias quísticas de páncreas. Se observan casi exclusivamente en mujeres (99,7%) y la mayor prevalencia es a los 50 años (tumor de la madre). Se caracterizan por estar tapizados por un epitelio mucinoso columnar, que puede presentar todo el espectro de cambios proliferativos (bien diferenciado, atipia, displasia, carcinoma *in situ* e incluso áreas de carcinoma invasor) que frecuentemente pueden coexistir dentro del mismo tumor. Presentan un estroma tipo ovárico que forma el componente mesenquimático y es una característica patognomónica de estos tumores. Casi la totalidad de estos tumores se localizan en el cuerpo/cola del páncreas (casi en un 95% de los casos), probablemente debido a la proximidad de la gónada femenina durante la vida embrionaria, y eventual transferencia de células gonadales a la cola del páncreas. Hasta un 36% de los tumores pueden presentar degeneración maligna, por lo que deben ser siempre resecaados. Se presenta como una formación quística multilocular y macroquística (con espacios quísticos generalmente mayores a 2 cm, habitualmente no más de 6) con delgados tabiques. Puede ser redondeada u ovalada. Su superficie es lisa, y está rodeada por una pseudocápsula fibrosa (Figura 8). No presentan comunicación con el conducto pancreático principal. Con escasa frecuencia pueden presentar calcificaciones periféricas (< 20%). En ocasiones pueden presentar contenido heterogéneo, en relación a mucina o hemorragia (Figura 9). Los hallazgos sugestivos de degeneración maligna son: tamaño (> 4 cm), engrosamiento parietal, presencia de nódulos murales periféricos, septos gruesos o irregulares, calcificaciones, atrofia del parénquima vecino con dilatación del conducto pancreático principal, infiltración de vísceras vecinas y metástasis a distancia (Figura 10).

Los IPMN son tumores productores de mucina que pueden originarse a nivel del conducto pancreático principal, sus ramas o en ambas (mixto) (Figura 11). Su máxima incidencia se sitúa entre la 7ª y 8ª década, con una discreta mayor predominancia en hombres ("tumor del abuelo"). Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por una proliferación intraductal de células mucinosas neoplásicas que pueden formar papilas de tamaño variable, con diferentes grados de displasia, y eventualmente algún foco de adenocarcinoma (no invasor o invasor), los cuales pueden coexistir en un mismo tumor. Los IPMN presentan diversos subtipos epiteliales, los cuales son: gástrico (es el más

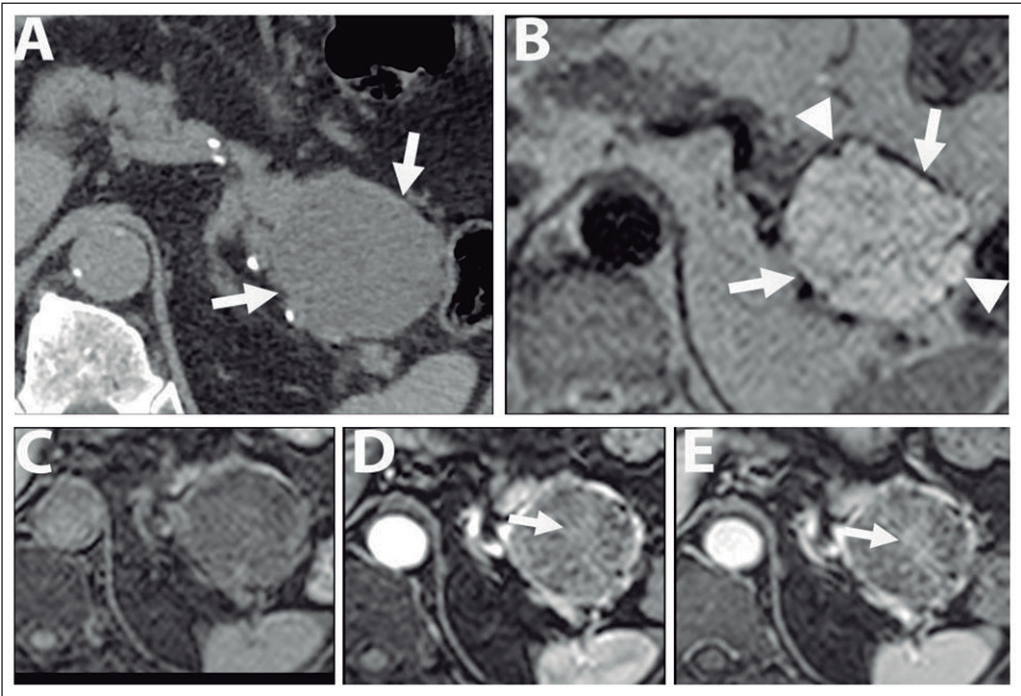


Figura 4. Lesión microquística: cistoadenoma seroso. Mujer de 72 años. **A:** Imagen axial de TC sin contraste EV. Se observa voluminosa formación hipodensa (flechas) de superficie lobulada, y en las imágenes de RM potenciadas en T2. **B:** Son evidentes numerosos y delgados tabiques conformando múltiples espacios quísticos, y presencia de marcadas lobulaciones (cabezas de flecha). En las imágenes de RM potenciadas en T1 con saturación grasa antes (**C**) y después de la administración (**D** y **E**) del medio de contraste EV, es manifiesto un realce progresivo de la cicatriz central (flecha) y en menor medida de la cápsula.

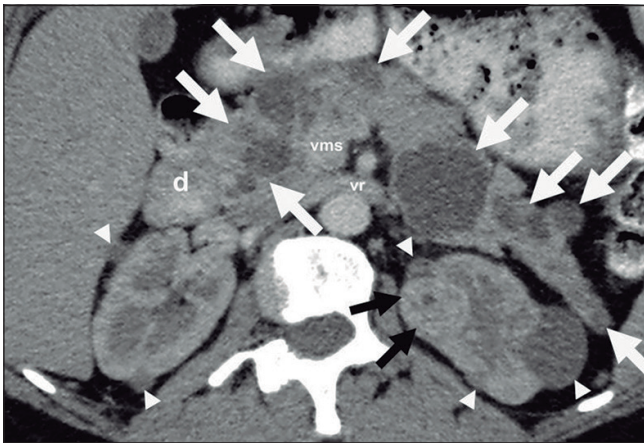


Figura 5. Lesión microquística: cistoadenoma seroso. Mujer de 38 años. Múltiples cistoadenomas serosos y quistes simples pancreáticos. Múltiples quistes renales. Cáncer de riñón. Asociación con enfermedad de von Hippel-Lindau. TC con contraste EV. Presencia de múltiples imágenes focales hipodensas de aspecto quístico (flechas blancas), algunas de superficie lobulada, algunas microquísticas, y otras uniloculares, en relación a la glándula pancreática, que corresponden a cistoadenomas serosos y quistes simples. Ambos riñones presentan múltiples imágenes quísticas (cabezas de flecha). En riñón izquierdo se evidencia tumor sólido vascularizado (flechas negras) como complicación de esta enfermedad. d: duodeno; vms: vena mesentérica superior; vr: vena renal izquierda. Cortesía Dr. M. Volpacchio, Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi, Argentina.

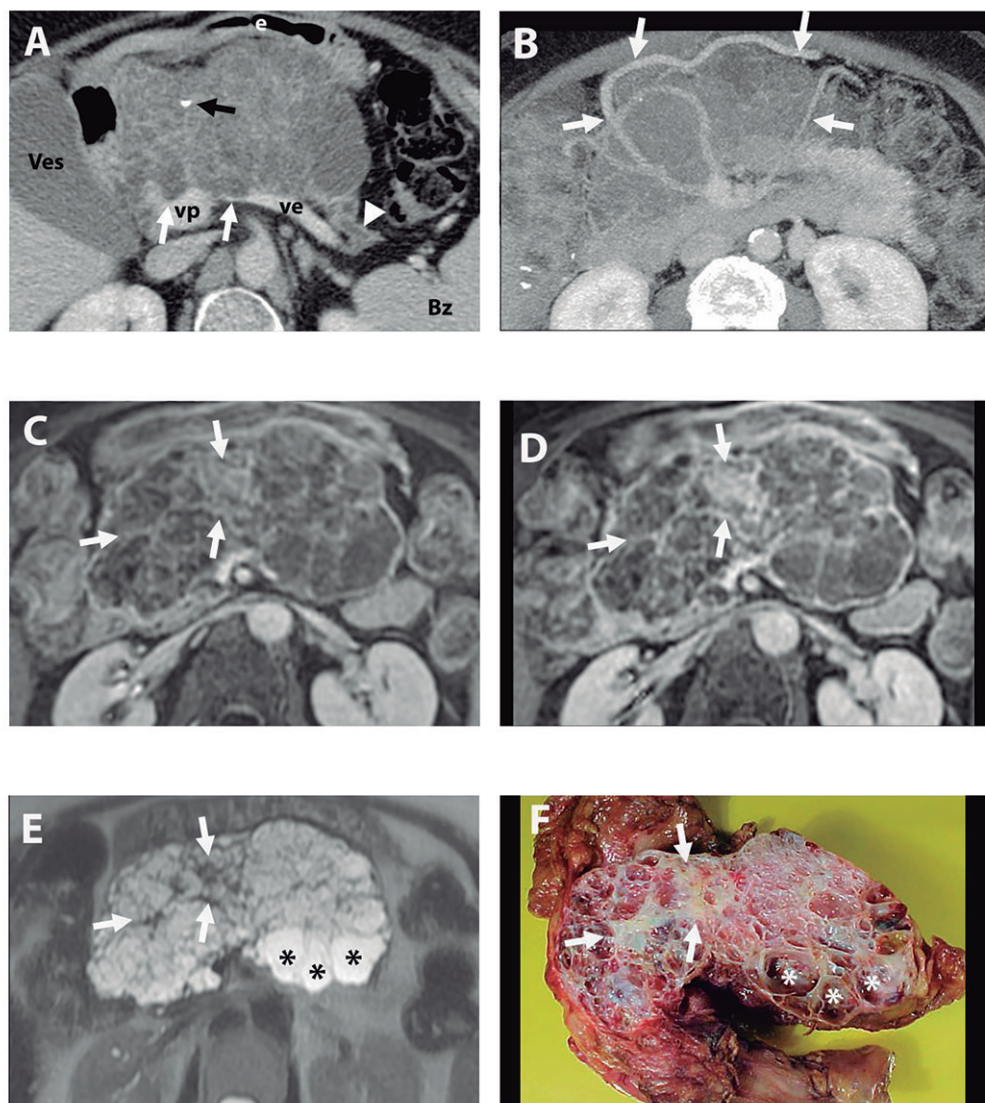


Figura 6. Lesión microquística. Cistoadenoma seroso con comportamiento agresivo. Mujer de 65 años con dolor abdominal. **A.** TC con contraste EV donde es evidente voluminosa formación hipodensa de aspecto quístico, de superficie lobulada, con áreas lineales de mayor densidad central, en relación con cicatriz central, con aislada calcificación (flecha negra). Comportamiento agresivo con importante reducción del calibre de la vena esplénica (ve) y vena porta (vp) en su inicio, y la presencia de signos de atrofia y dilatación del conducto pancreático principal a nivel de cola (cabeza de flecha). **B.** Imagen de TC MIP (máxima intensidad de proyección) donde es evidente la presencia de vasos colaterales (flechas blancas) que compensan la reducción de calibre de la vena esplénica. Imágenes potenciadas en secuencias T1 con saturación grasa después de la administración del medio de contraste EV, en una fase venosa (**C**) y una fase más tardía (**D**) donde es evidente el realce progresivo de la cicatriz central y superficie capsular la cual presenta superficie lobulada. La imagen de RM potenciada en secuencias T2 (**E**) define la morfología interna con múltiples espacios quísticos de pequeño tamaño, la cicatriz central (flechas blancas), y espacios quísticos de mayor tamaño (*), presentando una muy buena correlación con la pieza quirúrgica (**F**) donde al examen histológico no hubo evidencias de degeneración maligna. Foto anatomía patológica cortesía de Dr. H. Opazo S., Hospital Dr. E. Pereira, Chile. Ves: vesícula; Bz: bazo.

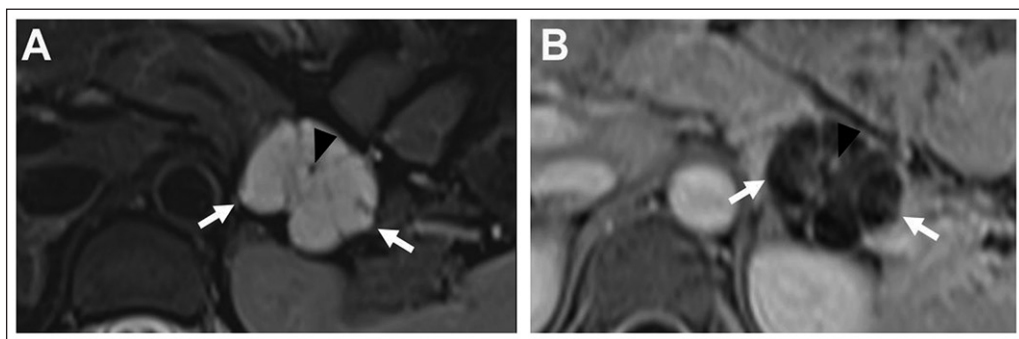


Figura 7. Lesión macroquística. Cistoadenoma seroso. Mujer de 62 años. RM potenciada en T2 (**A**) y en T1 con saturación grasa y contraste EV (**B**). Formación quística de superficie lobulada (flechas blancas), con delgados tabiques que originan espacios quísticos algunos mayores a 2 cm, y presencia de aislada cicatriz central que realza progresivamente en imágenes más tardías (cabeza de flecha). Estos son hallazgos claves para sospechar su diagnóstico.

frecuente, asociado a IPMN de rama secundaria, tiene bajo potencial de transformación maligna); intestinal (asociado a IPMN de conducto pancreático principal, puede degenerar a carcinoma en un 30%-50%); pancreatobiliar (muy poco frecuente, es el que tiene mayor potencial de transformación maligna, mayor a un 50%), y oncocítico (es el menos frecuente). El compromiso del conducto pancreático principal aumenta el riesgo de malignidad, como así también, aunque en menor medida, en el tipo mixto (compromiso del conducto pancreático principal y ramas). Cuando hay afectación solo de las ramas, el riesgo de malignidad es menor. Estos tumores pueden producir una considerable cantidad de mucina, que ocasiona finalmente una ectasia ductal, y dependiendo donde se originen, pueden producir dilatación del conducto pancreático principal en forma segmentaria o difusa, o de sus ramas secundarias, y en este último caso, conformando una lesión macroquística o una lesión quística unilocular (Figura 12) las cuales se encuentran comunicadas con el conducto pancreático principal. Pueden ser únicas o múltiples (Figura 13). Ante la presencia de una IPMN que compromete el conducto pancreático principal y mixto, por el riesgo de malignidad que presenta, debe plantearse la resección quirúrgica. Cuando compromete una rama secundaria, el potencial maligno es menor y debe eventualmente entrar en un plan de seguimiento.

Lesiones quísticas uniloculares

Probablemente estas lesiones son las más difíciles de diagnosticar, debido a que, generalmente, son pequeñas y pueden representar un amplio espectro que va desde un CAS, una NQM, un IPMN y un pseudoquiste pancreático, entre las más frecuentes. Si bien antes se consideraba a los pseudoquistes pancreáticos como las lesiones quísticas incidentales más frecuentes en la población general, estudios más recientes indican que representan no más del 30% de las lesiones quísticas. Se los encuentra básicamente en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda o crónica que en muchas ocasiones es clave para el diagnóstico. La pared del pseudoquiste no tiene epitelio, y está formada por tejido fibroso e inflamatorio. Los pseudoquistes pancreáticos en TC y RM son redondeados u ovales, de tamaño variable, tienen un contenido líquido homogéneo o heterogéneo (hemorragia, detritos) (Figura 14), pueden presentar tabiques, generalmente están comunicados con el conducto pancreático principal, tienen una pseudocápsula delgada (1-2 mm) que realza progresivamente en imágenes más tardías después de la administración del medio de contraste endovenoso, y en ocasiones, puede presentar calcificaciones. También pueden encontrarse cambios inflamatorios agudos o crónicos en la glándula pancreática.

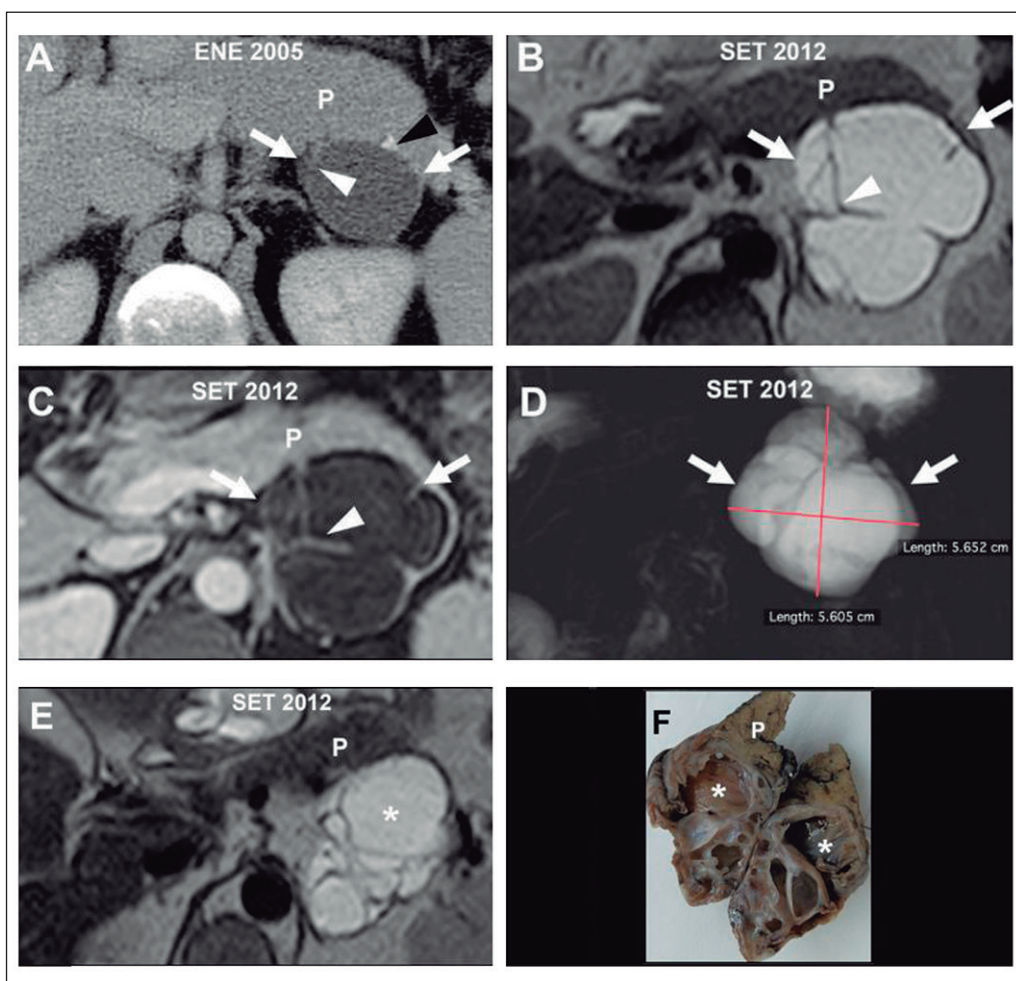


Figura 8. Lesión macroquística. Cistoadenoma mucinoso. Mujer de 49 años. Progresión lesión desde principios de 2005 hasta mediados de 2012. Inicialmente la paciente rechazó cirugía. **A:** TC con contraste EV que muestra formación quística (flechas blancas) con delgado tabique periférico (cabeza de flecha) y calcificación excéntrica parietal (flecha negra) en relación a cola del páncreas (P). Control 7 años después: RM potenciada en T2 (**B**) y en T1 con saturación grasa con contraste EV (**C**), e imagen de colangio-RM (secuencia Thick slab T2) (**D**) donde se evidencia un marcado aumento de tamaño de la lesión quística (flechas blancas), con aparición de mayor cantidad de tabiques (cabeza de flecha) que denotan espacios quísticos algunos mayores a 2 cm, con realce en las imágenes con contraste EV. Imagen de RM potenciada en T2 (**E**) y pieza quirúrgica ya fijada (**F**) donde se muestra la correlación entre las imágenes y la anatomía patológica en un área con múltiples tabiques y espacio quístico de mayor tamaño (*). Foto anatomía patológica cortesía de Dra. G. Lezana, Hospital Naval Almirante Nef. Chile.

Cuando no hay antecedentes claros de pancreatitis, y los hallazgos en imágenes no son característicos, no es fácil efectuar el diagnóstico, y en estos casos, la EUS es de utilidad.

Los IPMN de presentación unilocular, también presentan comunicación con el conducto pancreático principal y debe considerarse como diagnóstico en pacientes con ausencia de pancreatitis y mayor a 50 años. El CAS de presentación unilocular puede en ocasiones presentar superficie lobulada, lo que permite sospecharlo. La NQM que se presenta como quiste unilocular también es de difícil diagnóstico; antecedentes demográficos como la edad (40-50 años) y sexo (mujeres), y localización en cuerpo y cola, pueden orientar el diagnóstico (Figura 15).

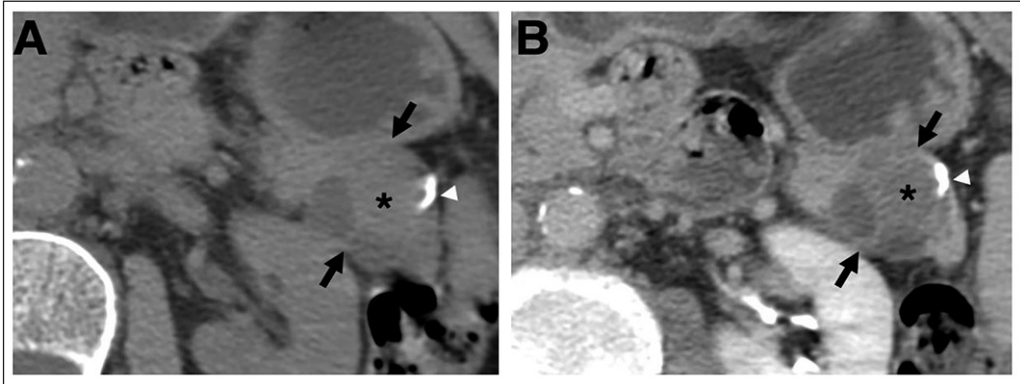


Figura 9. Lesión macroquística. Cistoadenoma mucinoso. Mujer de 46 años. Imágenes axiales de TC antes (A) y después (B) de la administración de contraste EV que muestra formación quística (flechas negras), con espacios quísticos algunos mayores a 2 cm, con presencia de uno de ellos con contenido denso (*), en relación a contenido hemorrágico. Presencia de calcificación excéntrica irregular (cabeza de flecha blanca) que puede ser un signo de malignidad.

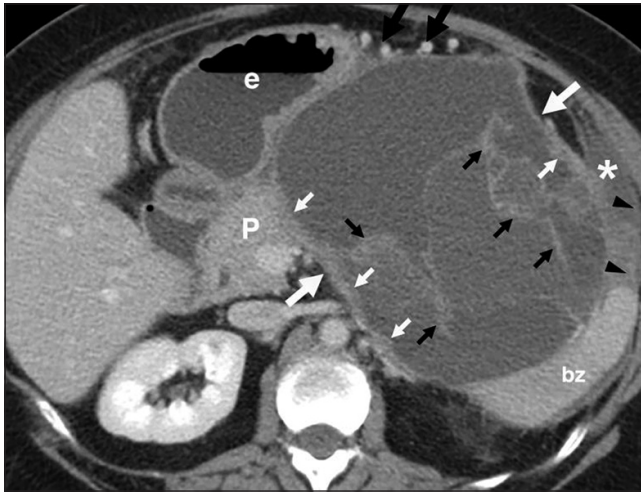


Figura 10. Lesión macroquística. Cistoadenocarcinoma mucinoso. Mujer de 39 años con dolor abdominal y baja de peso. Imagen axial de TC con contraste EV donde es evidente voluminosa formación quística (flechas blancas grandes), con engrosamiento parietal en algunas zonas de superficie irregular (flechas blancas pequeñas), tabiques engrosados de superficie y con realce (flechas negras pequeñas). Presencia de líquido ascítico (*) y engrosamiento nodular peritoneal (cabezas de flechas negras), en relación a carcinomatosis peritoneal. Vasos de circulación colateral en relación a curvatura mayor gástrica (flechas negras grandes) en relación a trombosis de la vena esplénica (no evidente en esta imagen). p: páncreas; e: estómago; bz: bazo.

Lesiones quísticas con componente sólido

Pertenecen a este grupo las neoplasias mucinosas primarias del páncreas con componente sólido, es decir, las neoplasias mucinosas quísticas y los IPMN que han presentado degeneración maligna, como así también, tumores sólidos asociados a componente quístico los cuales incluyen el adenocarcinoma de páncreas asociado a necrosis y degeneración quística, las metástasis, la neoplasia sólida pseudopapilar y los tumores endocrinos quísticos del páncreas. La importancia de este grupo radica

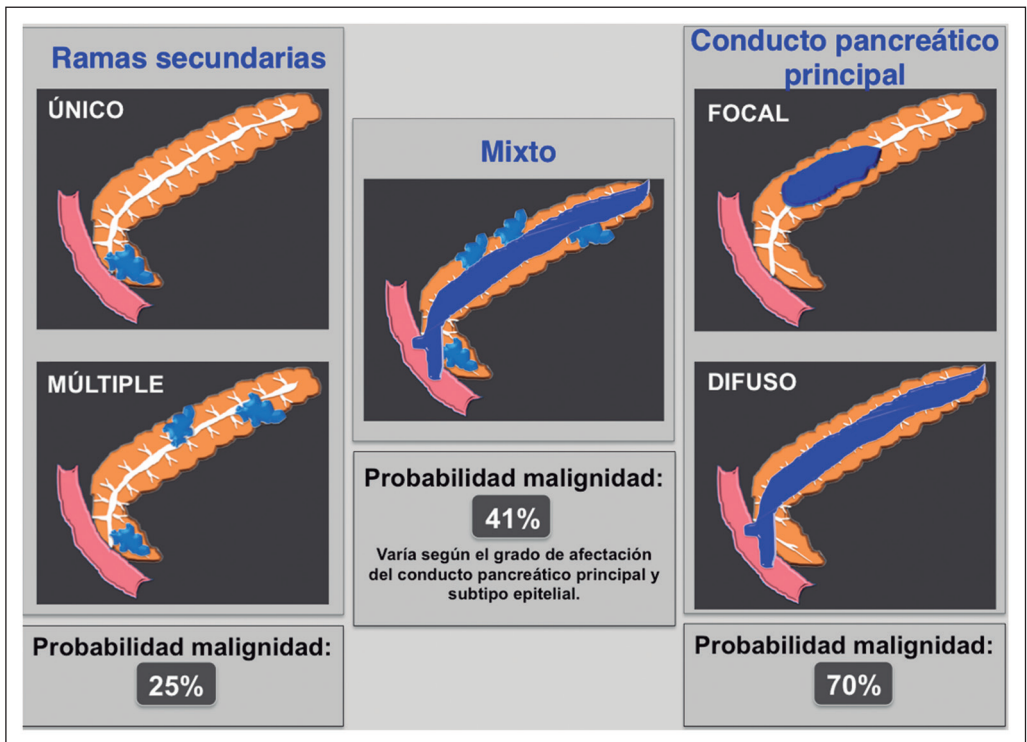


Figura 11. Clasificación de las neoplasias intraductales papilares mucinosas y riesgo de malignidad.

en que estas lesiones son malignas o potencialmente malignas, por lo que el manejo debe ser activo y siempre considerar resección cuando es posible.

La neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas es un tumor infrecuente que representa menos del 12% de las neoplasias quísticas del páncreas. Se observa exclusivamente en mujeres jóvenes, con mayor incidencia entre los 20 y 30 años, y se sitúa principalmente en cuerpo y cola. Se cree que durante la etapa embrionaria, se incorpora al páncreas un nido de células gonadales primitivas y que ulteriormente, la influencia hormonal juega un rol importante en el desarrollo y evolución de este tipo de neoplasias. Son tumores de crecimiento lento, que generalmente al momento del diagnóstico presentan gran tamaño (5-10 cm). Cuando son pequeños, se presentan como una masa pancreática hipovascular, con realce capsular periférico, pero cuando son de mayor tamaño, muestran una apariencia compleja y heterogénea, caracterizada por un componente mixto (sólido y quístico), focos de hemorragia y eventualmente calcificaciones (Figura 16). Si bien desde el punto de vista histológico son benignos, pueden presentar comportamiento maligno, comprometer órganos adyacentes y eventualmente dar metástasis a distancia, por lo que el manejo es quirúrgico.

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son infrecuentes, con una tasa de mortalidad menor al adenocarcinoma de páncreas. No tienen predilección por sexo ni edad, y se sitúan en cualquier región del páncreas (aunque la localización depende del tipo histológico). Hasta en un 30% de los casos se encuentran asociados a síndromes hereditarios (neoplasia endocrina múltiple tipo 1, síndrome de von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa). Clínicamente pueden clasificarse en funcionantes y no funcionantes, en relación a la presencia o ausencia de un síndrome clínico específico ocasionado por la secreción de hormonas, siendo los no funcionantes los más frecuentes (60-80%). La mayoría de estos tumores se presentan como masas hipervasculares sólidas de bordes bien definidos, con realce más evidente en fase arterial. Cuando crecen y aumentan su tamaño, pueden presentar degeneración quística.

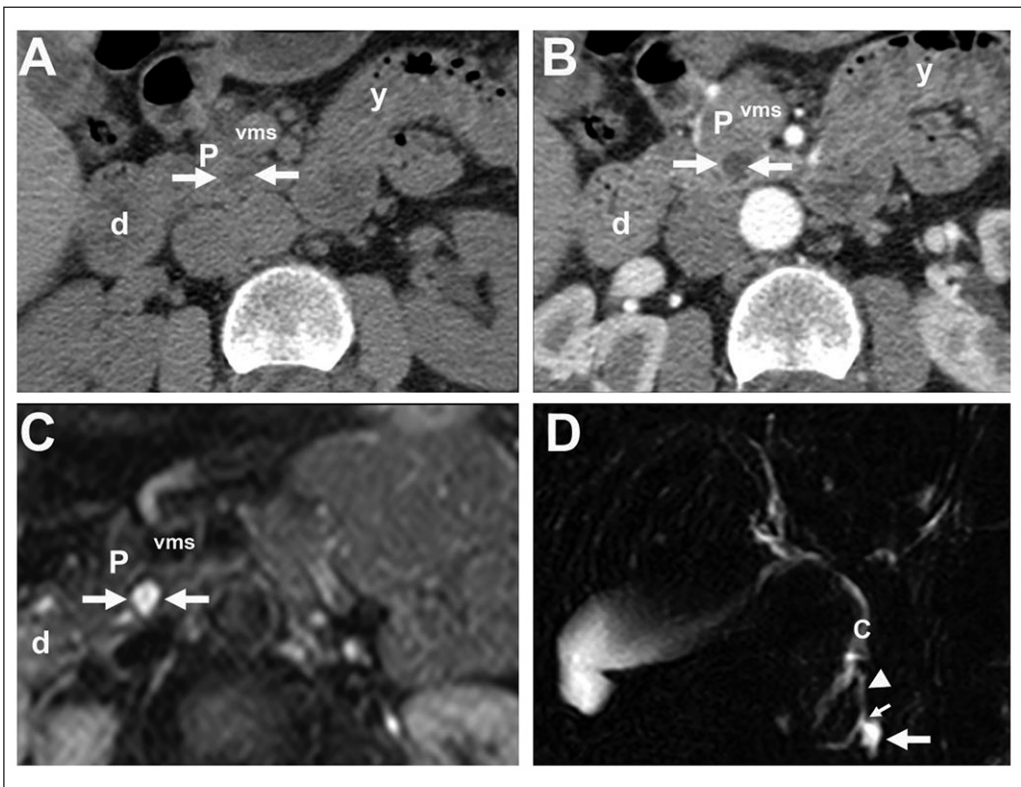


Figura 12. Lesión quística unilocular. IPMN. Hombre de 64 años. Imágenes axiales de TC sin (A) y con contraste EV (B). Imagen focal hipodensa (flechas blancas) que no presenta realce en las imágenes después de la administración del contraste EV a nivel del proceso uncinado del páncreas. En secuencia potenciada en T2 con saturación grasa (C) la lesión es más evidente (flechas blancas). En la imagen de colangio-RM (secuencia Thick slab T2) (D) la lesión quística (flecha blanca) presenta una clara comunicación (flecha blanca pequeña) con el conducto pancreático principal (cabeza de flecha). P: páncreas; d: duodeno; vms: vena mesentérica superior; y: yeyuno; C: colédoco.

No obstante, existen tumores neuroendocrinos que son primariamente quísticos, que en ocasiones se asocian a nódulos murales, y habitualmente se caracterizan por presentar realce de la superficie capsular y los nódulos murales más evidente en fase arterial (Figura 17). En el caso de que presenten degeneración maligna y den metástasis hepáticas y/o ganglionares, estas se caracterizan por ser hipervasculares. Cuando encontramos estos hallazgos, debemos sospechar que la lesión quística puede corresponder a estos tumores. Estos tumores también pueden ser estudiados con PET-CT (tomografía de emisión de positrones-tomografía computada) ya que presentan sobreexpresión de receptores de somostatina en su superficie, por lo que al utilizar un radiofármaco específico que se une a estos receptores, el ^{68}Ga -DOTATATE, permite detectar estos tumores en páncreas y sus metástasis, con una sensibilidad que oscila entre 80-100% y especificidad entre 82-90%.

Precisión de los métodos de diagnóstico por imágenes y recomendaciones

Como se detalló previamente, los hallazgos imagenológicos permiten en muchos casos efectuar un diagnóstico específico y preciso, no obstante, el diagnóstico de las lesiones quísticas de páncreas generalmente no es simple, principalmente en lesiones uniloculares y oligoquísticas de pequeño ta-

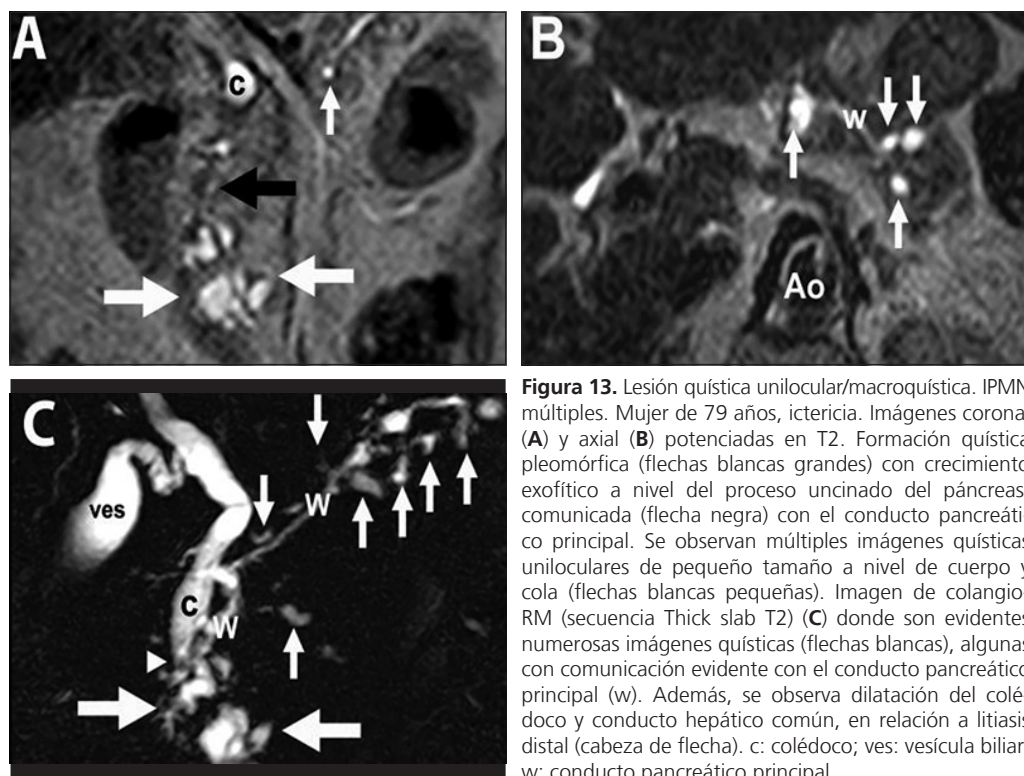


Figura 13. Lesión quística unilocular/macroquística. IPMN múltiples. Mujer de 79 años, ictericia. Imágenes coronal (A) y axial (B) potenciadas en T2. Formación quística pleomórfica (flechas blancas grandes) con crecimiento exofítico a nivel del proceso uncinado del páncreas, comunicada (flecha negra) con el conducto pancreático principal. Se observan múltiples imágenes quísticas uniloculares de pequeño tamaño a nivel de cuerpo y cola (flechas blancas pequeñas). Imagen de colangio-RM (secuencia Thick slab T2) (C) donde son evidentes numerosas imágenes quísticas (flechas blancas), algunas con comunicación evidente con el conducto pancreático principal (w). Además, se observa dilatación del colédoco y conducto hepático común, en relación a litiasis distal (cabeza de flecha). c: colédoco; ves: vesícula biliar; w: conducto pancreático principal.

maño. La TC tiene una precisión de 56-85% en la caracterización de lesiones quísticas pancreáticas (la cual es comparable con la RM), una precisión de 76-82% en establecer el diagnóstico de malignidad (mientras que la RM un 85% a 91%), un 71-79% en la capacidad de poder discriminar lesiones premalignas de malignas (la RM de 73,2% a 91%), una precisión de 82-85% en la diferenciación de subtipos mucinosos y no mucinosos (la RM de 78,9% a 81,6% en pequeñas lesiones quísticas pancreáticas), y una precisión de 85-86% en la identificación de características biológicas agresivas. La RM tiene una sensibilidad de 91-100% en la valoración de los septos y comunicación con el conducto pancreático principal, mientras que la TC tiene una sensibilidad de 93,6%, 71,4% y de 86,4% para detectar presencia de tabiques, nódulos murales y comunicación con el conducto pancreático principal respectivamente.

La TC tiene la ventaja de poder detectar calcificaciones, mientras que la RM permite identificar la presencia de variantes anatómicas, que potencialmente pueden tener importancia en el manejo quirúrgico, las imágenes 3D de RM permiten realizar una evaluación superior del conducto pancreático y los detalles morfológicos de los IPMN, y tiene la ventaja adicional de que no produce radiación ionizante, siendo de utilidad para el seguimiento en pacientes jóvenes.

Generalmente en los quistes que miden menos de 1 cm, es muy difícil o prácticamente imposible poder hacer un diagnóstico etiológico específico, y los de 1 a 3 cm con frecuencia se consideran como indeterminados, salvo que se logre demostrar comunicación con el conducto pancreático principal. Por lo tanto, los estudios de imágenes no siempre pueden predecir si una lesión quística va a tener un curso indolente o agresivo al momento del diagnóstico.

Actualmente, se considera que un IPMN de rama secundaria, puede ser un precursor de un adenocarcinoma, aunque las lesiones quísticas que miden menos de 2 cm generalmente tienen un

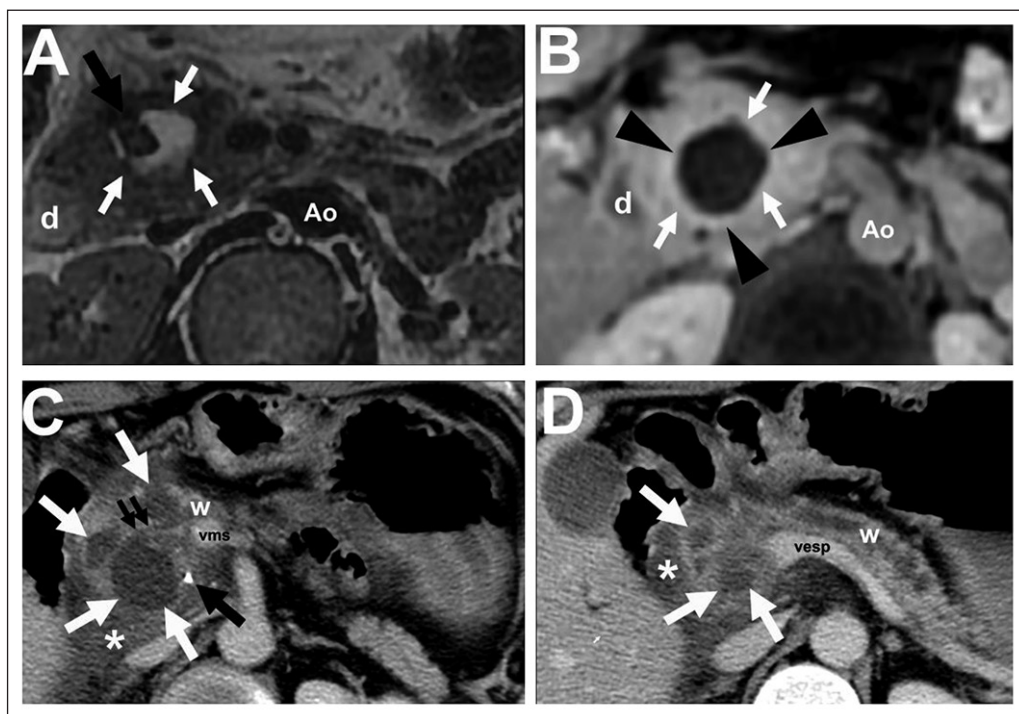


Figura 14. Lesión unilocular. Pseudoquiste de páncreas. RM potenciada en T2 (A) y potenciada en T1 con saturación grasa después de la administración de contraste EV (B) de paciente masculino de 29 años, con antecedentes de pancreatitis aguda. Formación quística unilocular (flechas blancas) en cabeza del páncreas con presencia de detritos en su interior (flecha negra), y la superficie presenta realce más evidente en imágenes más tardías después de la administración del medio de contraste EV (cabezas de flechas negras). Ao: aorta; d: duodeno. C y D. Imágenes axiales de TC con contraste EV de paciente masculino de 42 años, con alcoholismo crónico. Pancreatitis crónica reagudizada. Pseudoquistes de páncreas. Cambios de aspecto inflamatorio y signos de edema, en relación a cabeza del páncreas, con aislada calcificación (flecha negra grande) y líquido a nivel peripancreático (*). Múltiples imágenes de aspecto quístico (flechas blancas) en cabeza y cuello del páncreas, con paredes ligeramente engrosadas y con realce, una de ellas comunicada (flechas negras pequeñas) con el conducto pancreático principal (w). A nivel de cuerpo y cola el conducto pancreático principal (w) se encuentra dilatado, de aspecto arrosariado. El principal diagnóstico diferencial a considerar es un IPMN mixto, pero la presencia de calcificaciones pancreáticas más antecedentes clínicos, son claves en el diagnóstico de pseudoquistes en relación a una pancreatitis crónica reagudizada. VMS: vena mesentérica superior; vesp: vena esplénica.

curso indolente y solo una pequeña fracción puede presentar degeneración maligna. Además, se ha observado que la presencia de un IPMN aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de páncreas en una localización diferente a la lesión quística.

En los casos donde no es posible establecer el diagnóstico de pseudoquiste o cistoadenoma seroso, lesiones que carecen de potencial maligno, debe asumirse que la lesión quística indeterminada pueda probablemente corresponder a una neoplasia mucinosa, y debe categorizarse según ciertas características.

En un intento de poder establecer normas de seguimiento y signos de alarma en relación a las neoplasias quísticas mucinosas del páncreas, desde 2005 a la fecha se han publicado distintas guías de manejo. Estas guías de consenso tienen en común que incluyen en la valoración el tamaño del quiste pancreático, su relación con el conducto pancreático principal, el máximo diámetro del conducto pancreático principal, y la presencia o no de nódulo mural sólido dentro del quiste. En las guías del año 2012 del Panel Internacional de Consenso de la Asociación Internacional de Pancreatología

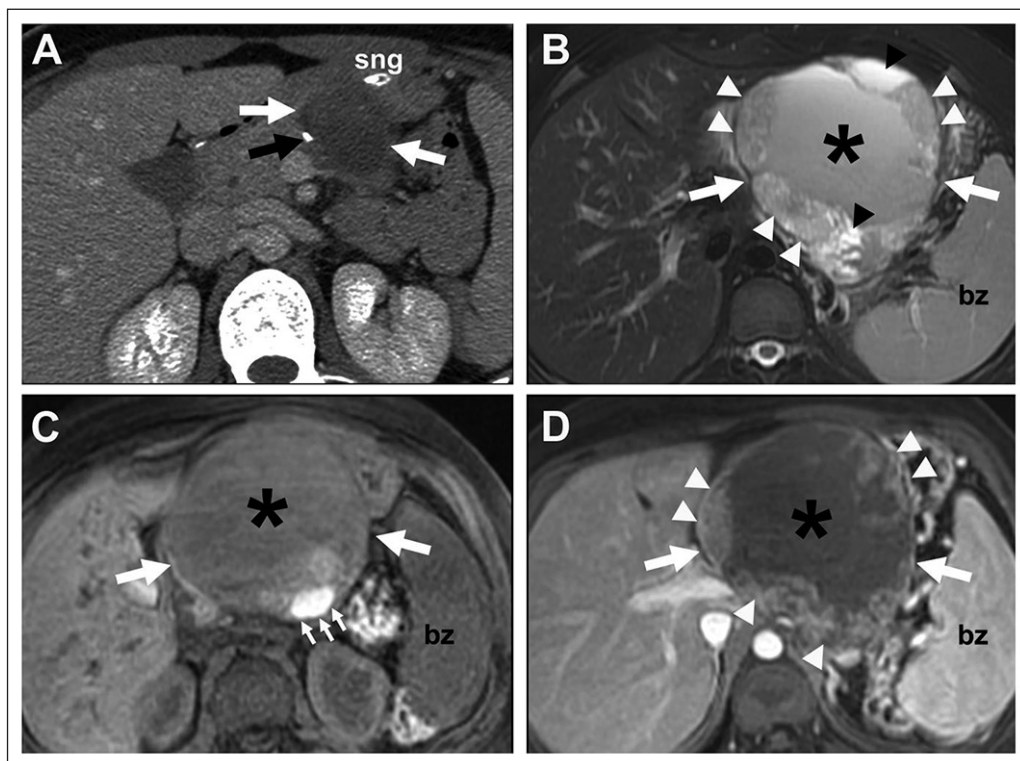
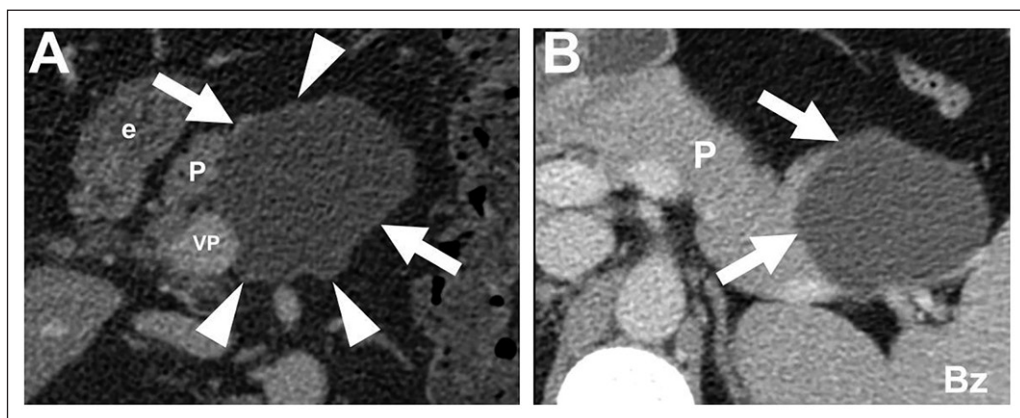


Figura 16. Lesión quística con componente sólido. Neoplasia sólida pseudopapilar. Mujer de 22 años. **A:** TC con contraste EV. **B:** RM potenciada en secuencias T2 con saturación grasa. **C y D:** RM potenciadas en secuencias T1 con saturación grasa antes y después de la administración del contraste EV. Voluminosa formación quística (flechas blancas) que presenta gran componente quístico central (*) con ligera disminución de su intensidad de señal en secuencias T2 (B) y ligera disminución de señal en secuencias T1 (C), en probable relación con contenido proteico hemático. Presenta nódulos murales (cabezas de flechas blancas) que realzan en las imágenes obtenidas después del medio de contraste EV con aislados espacios quísticos (cabezas de flechas negras). Se observa, además, foco hiperintenso en secuencias T1, en relación a foco de hemorragia (flechas blancas pequeñas). En la imagen de TC se evidencia una calcificación parietal excéntrica (flecha negra). bz: bazo. sng: sonda.

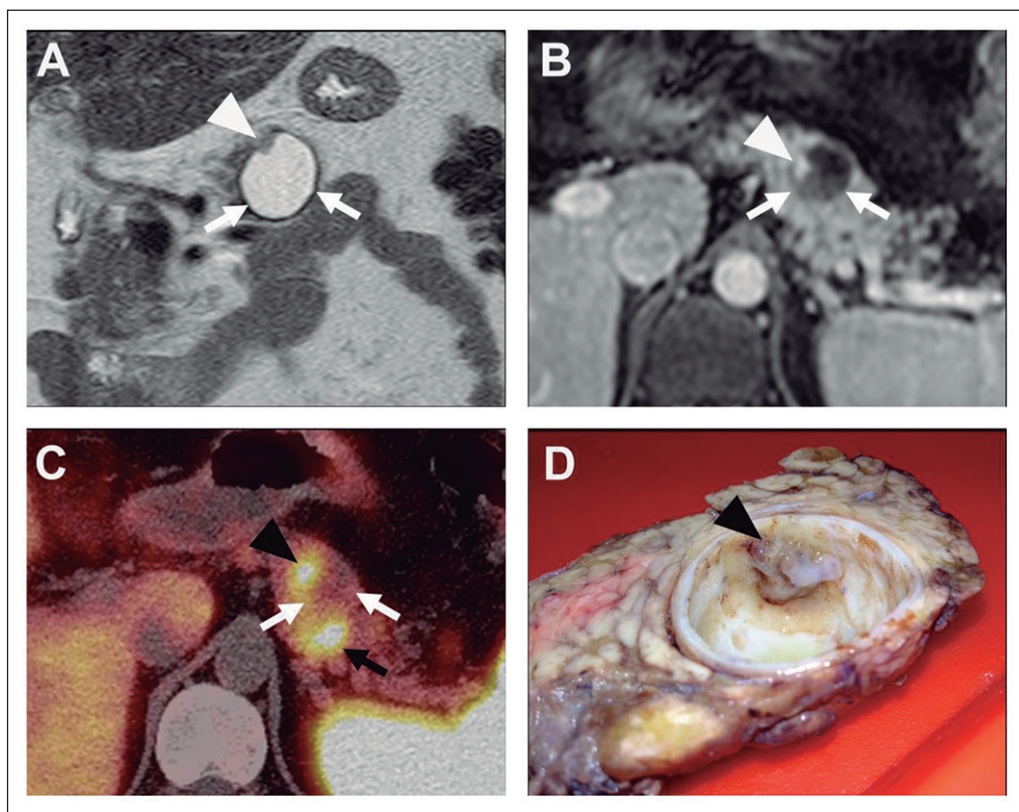


Figura 17. Lesión quística con componente sólido. Tumor neuroendocrino quístico. Hombre de 45 años. Antecedentes neoplasia endocrina múltiple tipo 1. **A:** Imagen coronal de RM potenciada en secuencias T2 e imagen de RM potenciada en secuencias T1 con saturación grasa y contraste EV. **B:** Formación quística (flechas blancas) con nódulo mural con realce más evidente en fase arterial (cabeza de flecha) en las imágenes obtenidas después de la administración del medio de contraste EV. **C:** Imagen de fusión PET-CT con ^{68}Ga -DOTATATE. Evidente acumulación del radiotrazador a nivel del nódulo mural (cabeza de flecha negra), situado en región superior de la formación quística (flechas blancas) y otro nódulo sólido pancreático poco evidente en las imágenes de RM (flecha negra). **D:** Foto de la pieza quirúrgica que muestra las características del quiste y del nódulo mural (cabeza de flecha negra). Cortesía Dr. E. Labarca y Dra. L. Rivera, Hospital Naval Almirante Nef. Chile.

realizado en el año 2010 (Fukuoka, Japón), en las guías publicadas en el año 2015 por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), y recientemente en julio de 2017 en las normas publicadas por el Colegio Americano de Radiología (ACR), se establecieron criterios de alarma en las imágenes (TC y RM) definidos como “características preocupantes” y “estigmas de alto riesgo de malignidad” (Tabla 2) (Figuras 18 y 19).

Las normas establecidas en el año 2015 por la AGA, recomiendan un manejo más conservador de las lesiones quísticas que las guías del año 2012, no tienen en cuenta el tipo de quiste y algunos estudios han demostrado que son deficientes en su habilidad para identificar y derivar en forma apropiada a EUS o resección quirúrgica a quistes pancreáticos de alto riesgo de malignidad.

La ACR en julio de 2017 estableció unas nuevas guías de manejo a partir de evidencia publicada y opinión de expertos. Recomiendan estudiar y seguir a las lesiones quísticas con TC o RM, destacando que esta última tiene la ventaja que no produce radiación. A través de diagramas de flujo se plantea el manejo de lesiones quísticas, basándose en el tamaño de las lesiones (< 1,5 cm, 1,5 cm a 2,5 cm,

**Tabla 2. Criterios de alarma de lesiones quísticas pancreáticas:
Características preocupantes y estigmas de alto riesgo**

Características preocupantes <ol style="list-style-type: none">1. Quiste mayor o igual a 3 cm2. Engrosamiento y realce de la pared del quiste3. Nódulo mural sin realce4. Dilatación del conducto pancreático principal mayor a 7 mm
Estigmas de alto riesgo <ol style="list-style-type: none">1. Ictericia obstructiva asociada a formación quística en cabeza del páncreas2. Nódulo mural sólido con realce3. Conducto pancreático principal mayor o igual a 10 mm sin signos de obstrucción

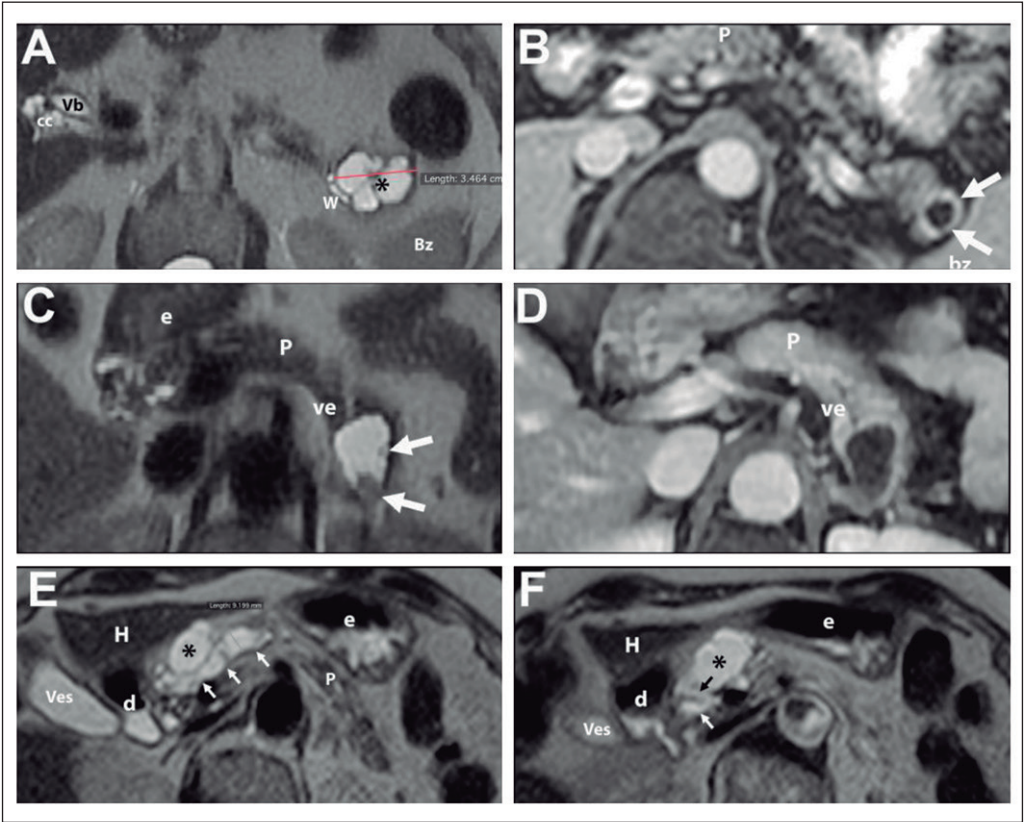


Figura 18. Características preocupantes. Mujer de 76 años. IPMN rama secundaria. **A:** Imagen axial de RM en secuencias T2 donde se evidencia voluminosa formación de un diámetro mayor a 3 cm de aspecto quístico con delgados tabiques, oligoquística (*), la cual se encuentra comunicada (no evidente en esta imagen) con el conducto pancreático principal (W). Vb: vía biliar; cc: conducto cístico; bz: bazo. **B:** Imagen de RM potenciada en T1 FS con contraste EV donde se evidencia una formación quística que presenta paredes engrosadas y realce (flechas). P: páncreas; bz: bazo. **C y D:** Imágenes de RM potenciadas en secuencias T2 y en T1 FS con contraste endovenoso, donde se evidencia una formación quística con nódulos murales (flechas) que no realzan en las imágenes obtenidas con contraste endovenoso. La RM tiene mejor resolución en la caracterización de lesiones endoluminales y tabiques que la TC. P: páncreas; e: estómago; ve: vena esplénica. **E y F:** Imágenes de RM potenciadas en T2 axial con dilatación segmentaria del conducto pancreático principal (flechas blancas) a nivel de cuello y cabeza del páncreas de un diámetro mayor a 7 mm, y presencia de formación quística (*) comunicada con el conducto pancreático principal (flecha negra) en un paciente con un IPMN mixto. Ves: vesícula; d: duodeno; H: hígado; e: estómago; P: páncreas.

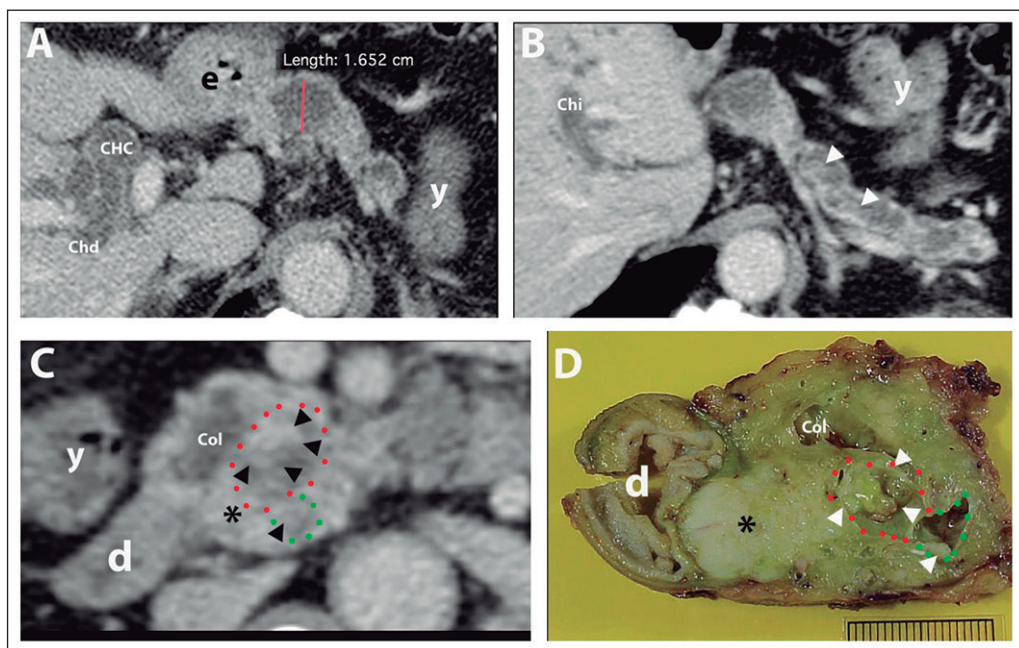


Figura 19. Estigmas de alto riesgo. Hombre de 72 años, que consulta por ictericia y baja de peso. Degeneración maligna de IPMN mixto. TC con contraste EV axial **A** y reconstrucción MPR oblicua **B** que muestran cuerpo y cola del páncreas. Marcada dilatación del conducto pancreático principal (> 10 mm) y presencia de nódulos murales con realce (cabezas de flecha) en conducto pancreático principal. Dilatación de vía biliar intrahepática y extrahepática. Imagen axial a nivel de la cabeza del páncreas **C** y Sección de pieza quirúrgica a nivel de la cabeza del páncreas **D** donde se evidencian nódulos murales con realce (cabezas de flecha) en conducto pancreático principal (línea de puntos rojos) y rama secundaria (línea de puntos verdes) dilatados. Infiltración tumoral del parénquima pancreático (*) vecino. Chd: conducto hepático derecho; Chi: conducto hepático izquierdo; CHC: conducto hepático común; Col: colédoco; e: estómago; d: duodeno; y: yeyuno. Foto anatomía patológica cortesía Dr. H. Opazo S.

> 2,5 cm). En las lesiones < 1,5 cm definen manejos según edad (< 65 años o 65-79 años), en las lesiones entre 1,5 cm a 2,5 cm establecen conductas dependiendo si están o no comunicadas con el conducto pancreático principal, y también definen el manejo en pacientes mayores de 80 años, dependiendo si la lesión quística es < 2,5 cm o > 2,5 cm. En relación a la duración del seguimiento, debido a que algunas lesiones pueden presentar un crecimiento muy lento y presentar finalmente degeneración maligna, y el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas en un sitio diferente al quiste, recomiendan un seguimiento de 9 a 10 años, y en algunos extienden el seguimiento hasta llegar a la edad de 80 años. Cuando existe crecimiento de la lesión quística o aparecen signos de alarma definidos como “características preocupantes” y “estigmas de alto riesgo de malignidad” recomiendan EUS/FNA y eventual resección quirúrgica.

Referencias

- 1.- Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, et al. Association between advances in high-resolution cross-section imaging technologies and increase in prevalence of pancreatic cysts from 2005 to 2014. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:585-93.
- 2.- Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Annals of surgery* 2004;239(5):651.
- 3.- Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2079-84. doi: 10.1038/ajg.2010.122.

- 4.- Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernández-del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):343-54. doi: 10.2214/AJR.12.8862.
- 5.- Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A, Fernández-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics* 2005;25 (6):1471-84.
- 6.- Simeone, DM. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1475-7. doi: 10.1007/s11605-007-0351-4.
- 7.- Sheehan MK, Beck K, Pickleman J, Aranha GV. Spectrum of cystic neoplasms of the pancreas and their surgical management. *Arch Surg* 2003;138(6):657-60.
- 8.- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol*. 2011;20(2):e84-92. doi: 10.1016/j.suronc.2010.12.002.
- 9.- Chu LC, Singhi AD, Haroun RR, Hruban RH, Fishman EK. The many faces of pancreatic serous cystadenoma: Radiologic and pathologic correlation. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(3):191-202. doi: 10.1016/j.diii.2016.08.005.
- 10.- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. Mucinous cystic neoplasms. *Surg Oncol*. 2011;20(2):e93-101. doi: 10.1016/j.suronc.2010.12.003.
- 11.- Freeny PC, Saunders MD. Moving beyond morphology: new insights into the characterization and management of cystic pancreatic lesions. *Radiology*. 2014;272(2):345-63. doi: 10.1148/radiol.14131126.
- 12.- Larson A, Kwon RS. Natural History of Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1770-7. doi: 10.1007/s10620-017-4542-x.
- 13.- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surg Oncol*. 2011;20(2):e109-18. doi: 10.1016/j.suronc.2011.01.004.
- 14.- Fong ZV, Ferrone CR, Lillemo K, Fernández-Del Castillo C. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: current state of the art and ongoing controversies. *Ann Surg*. 2016;263(5):908-17. doi: 10.1097/SLA.0000000000001567.
- 15.- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183-97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
- 16.- Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819-22; quiz 12-3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
- 17.- Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):824-48. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.014.
- 18.- Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(7):911-23. doi: 10.1016/j.jacr.2017.03.010.
- 19.- Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms of the pancreas revisited. Part IV: rare cystic neoplasms. *Surg Oncol*. 2012;21(3):153-63. doi: 10.1016/j.suronc.2011.06.007.
- 20.- McGrath K. Management of incidental pancreatic cysts: which guidelines? *Endosc Int Open*. 2017;5(3):E209-E211. doi: 10.1055/s-0043-102399.

Lesiones quísticas de páncreas: Rendimiento de la endosonografía

José Lariño Noia

El término lesión quística de páncreas (LQP), tal como se describe en otros capítulos, engloba un grupo heterogéneo de quistes pancreáticos que incluye desde lesiones completamente benignas, como el pseudoquiste, a entidades potencialmente malignas como los cistoadenomas mucinosos (CAMs) o los tumores papilares mucinosos intraductales (TPMIs o IPMN por su sigla en inglés). La relevancia de las LQP radica en la prevalencia en la que aparecen en población asintomática. Varios estudios han intentado aclarar este punto, resultando en un amplio espectro de prevalencias estimadas que van desde el 2,4% hasta el 44,7%. Lo que sí parece evidente es que ésta va claramente en aumento, pudiendo suponer en los próximos años un auténtico problema de salud pública, si tomamos en consideración el envejecimiento de la población, la mejora en las técnicas de imagen y el potencial de malignización de algunas de las LQP con la consiguiente ansiedad que este hecho puede generar en la población general.

Técnicas de imagen “tradicionalmente” empleadas para el diagnóstico y caracterización de las LQP

El escenario habitual que plantea problemas para el clínico en la toma de decisiones es el de aquel paciente al cual, por causas diversas, se le detecta una LQP inicialmente no responsable del motivo que propició la consulta. En estos casos, suele ser la ecografía abdominal el primer método diagnóstico a través del cual se identifica la LQP de forma incidental (por ejemplo, estudio de patología renal o ginecológica). Tras su detección, habitualmente, se recurre a otros métodos de imagen para su mejor caracterización. Entre ellos, destacan la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Varios estudios han puesto en evidencia las limitaciones de estas técnicas para discriminar de forma precisa las LQP. Pese a esto, la CPRM está considerada actualmente la mejor técnica de imagen no endoscópica para detectar y caracterizar tanto los TPMIs como los CAMs, mientras que el TAC puede mostrar signos patognomónicos de otras entidades como el cistoadenoma seroso (CAS). De la utilidad de estos métodos de imagen en la caracterización morfológica de las LQP nos remitimos al capítulo anterior.

Ultrasonografía endoscópica (use) en la caracterización de LQP

La ultrasonografía endoscópica (USE o EUS por su sigla en inglés), constituye una técnica esencial para el diagnóstico y caracterización de las LQP. Su proximidad desde el tubo digestivo permite obtener imágenes de alta resolución tanto del parénquima pancreático como del sistema ductal. Aparte de determinar el tamaño de las mismas y su ubicación, permite valorar diversas características morfológicas, consideradas como “signos de alarma” propios de lesiones con mayor probabilidad de malignización: engrosamiento de la pared quística, presencia de componente sólido en forma de masa asociada o nódulo mural (Figura 1), dilatación del conducto pancreático, presencia de nódulos linfáticos perilesionales, cambio abrupto en el calibre del conducto pancreático.

Es por ello que las guías actuales para el manejo de LQP, propugnan el empleo de la USE tanto para el diagnóstico, como el seguimiento y evaluación de signos de alarma concretos.



Figura 1. Lesión quística en cola de páncreas compatible con TPMLI rama lateral con sospecha de pequeño nódulo mural (flecha) adherido a la pared interna del quiste.

Problemas de la USE en la caracterización morfológica de las LQP

A pesar de su innegable contribución a la tipificación de las LQP y su amplia difusión, la USE no está exenta de determinadas limitaciones. La principal es la gran variabilidad inter-observador existente en la evaluación de las características morfológicas; este hecho se pone de manifiesto en un trabajo en el cual, incluso entre endoscopistas expertos en USE (más de 1.000 procedimientos realizados a lo largo de sus vidas), existía una discordancia importante a la hora de caracterizar diversos aspectos morfológicos endosonográficos de una LQP.

Una de las características morfológicas consideradas como de alto riesgo de malignización en una LQP es el nódulo mural. La diferenciación de éste con la mucina intraquística (elemento habitual de las neoplasias mucinosas, pero no asociada por sí misma a un mayor riesgo de malignización) resulta en ocasiones bastante dificultosa con la USE convencional. Los nódulos murales suelen tener unos bordes mal definidos con un centro hiperecoico, opuestamente a lo que ocurre con la mucina, la cual tiende a mostrarse con un halo hiperecoico y un centro hipoecoico. El empleo de contrastes endovenosos asociados a la USE (CE-USE) ha venido a mejorar esta diferenciación: el nódulo mural es tejido neoplásico y, por tanto, con cierta captación vascular en el estudio de perfusión, lo cual permite distinguirlo de la mucina, estructura avascular, con nula captación del contraste (Figura 2).

Papel de la punción guiada por USE (USE-PAAF)

Considerando las dificultades existentes para concretar un diagnóstico de "certeza" ante una LQP mediante las características morfológicas de la USE, en ocasiones se recurre a la punción guiada (USE-PAAF) con la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico. La evaluación citológica en LQP suele ser bastante deficiente debido a la pequeña cantidad de fluido que se encuentra en los quistes de entre 1-2 cm de diámetro, la insuficiente presencia de células en dicho fluido y la contaminación celular (principalmente de tipo gástrico o duodenal) secundaria al tracto que sigue la aguja. Por todo esto, el rendimiento diagnóstico de la citología realizada mediante USE-PAAF, suele ser muy bajo. Un metaanálisis reciente, que incluye estudios con importantes sesgos de publicación, revela una cifras de sensibilidad insuficiente de 54% con una especificidad óptima de 93% para distinguir entre quistes mucinosos y no mucinosos. Por todo ello, tal como se comentará posteriormente, existe gran controversia acerca de la utilidad de la USE-PAAF (al menos para realización de estudio citológico) en la toma de decisiones ante una LQP.

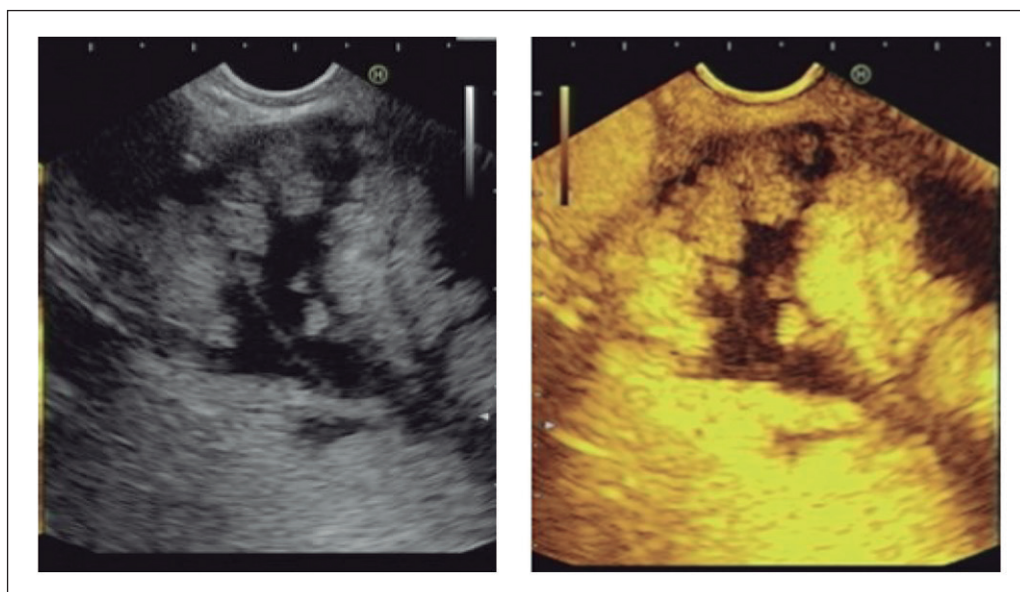


Figura 2. LQP con componente sólido y realce tras la administración de Sonovue 4,8 ml mediante USE (CE-USE), compatible con TPML con signos de alarma.

Existen asimismo diversos marcadores en el fluido intraquístico ampliamente evaluados. El más comúnmente usado es el CEA (antígeno carcinoembrionario). Existe un acuerdo general de que la utilidad del CEA es exclusiva para la discriminación entre quistes mucinosos y no mucinosos. Pese a esto no existe un consenso claro en cuanto al valor de corte del CEA. Si bien se consideraba hasta hace poco 192 ng/ml como el punto de corte habitual (por encima del cual se considera que la lesión es de naturaleza mucinosa), se ha visto en sucesivos trabajos que este punto de corte podría ser muy inferior al inicialmente evaluado. Es por ello que se considera al CEA como un marcador subóptimo a la hora de predecir si una LQP es de estirpe mucinosa o no.

Un aspecto muy relevante en la actualidad es el análisis de marcadores moleculares obtenidos mediante USE-PAAF (esto es, mutaciones en determinados genes que ayuden a discernir entre un tipo de LQP de otra). Entre los genes comúnmente evaluados se encuentran el KRAS, GNAS, VHL, RNF43, SMAD 4, CTNNB1, CDKN2A, algunos de los cuales como el GNAS son altamente específicos de neoplasias quísticas concretas como el TPML. Más prometedor incluso es el análisis integrado de toda la información obtenida de datos clínicos, características morfológicas endosonográficas, evaluación citológica y del CEA intraquístico añadido al análisis de todos estos marcadores moleculares en la tipificación exacta de las LQP. El problema principal del análisis de marcadores moleculares se centra en el hecho de que esta tecnología es cara y compleja y no está ampliamente disponible en la mayoría de los centros hospitalarios.

Novedades tecnológicas asociadas a la USE-PAAF en la caracterización de LQP

Con la finalidad de mejorar el rendimiento diagnóstico de la USE-PAAF en la caracterización preoperatoria de las LQP, se han diseñado en los últimos años, determinadas herramientas diagnósticas.

Para incrementar el rendimiento diagnóstico de la evaluación citológica, se ha introducido recientemente en el mercado un cepillo de citología para ser usado por el interior de la aguja de 19G de Ecoendoscopia (EchoBrush; Cook Medical, Bloomington, Ind) (Figura 3). A pesar de resultados iniciales



Figura 3. Uso del cepillo de citología (Echobrush) a través de la aguja de 19G de USE en LQP con signos de alarma. El cepillo asoma un 1 cm por fuera del canal de trabajo de la aguja (zona más hiperecogénica-flecha).

prometedores, un estudio controlado y aleatorizado multicéntrico no ha demostrado la superioridad de este método frente a la USE-PAAF convencional en mejorar el diagnóstico citológico definitivo.

Por otra parte, existe la posibilidad de introducir una minipinza de biopsias por el canal de trabajo de la aguja de 19G con la finalidad última de tomar muestras de la superficie interna epitelial del quiste y obtener de esta forma un diagnóstico auténticamente histológico. La reproducibilidad de este abordaje, realmente prometedor, debe ser confirmada en estudios venideros.

Sin embargo, dos son las técnicas asociadas a la USE-PAAF que más han evolucionado en los últimos años: la quistoscopia y la endomicroscopia láser confocal a través de la aguja (**nCLE**). La **quistoscopia** consiste en introducir una fibra óptica a través del canal de trabajo de la aguja de 19G para evaluar el interior del quiste y su superficie interna epitelial, ayudándonos a identificar características propias de un tipo de LQP u otra (por ejemplo, grumos de mucina o estructuras vellosas adheridas a la pared interna del quiste propias de las lesiones mucinosas). La **nCLE** consiste en introducir una sonda de endomicroscopia a través del canal de trabajo de la aguja de 19G y 22G del ecoendoscopio para obtener una observación microscópica en tiempo real. Esta técnica, cara, compleja y que requiere un alto nivel de aprendizaje ha tenido una gran evolución en los últimos años. El reciente estudio DETECT pone de manifiesto la relevancia de la quistoscopia y la **nCLE** en la diferenciación de lesiones quísticas mucinosas de las no mucinosas, con cifras de sensibilidad y valores predictivos negativos nunca antes reportados en la literatura:

¿Cuál debe ser nuestra conducta ante la presencia de una LQP incidental?

Cuando una LQP condiciona una sintomatología evidente en el paciente, esto es, ictericia obstructiva, pancreatitis aguda recurrente, síntomas derivados del tamaño de la misma como dolor abdominal o intolerancia alimentaria, la actitud, siempre y cuando esta sea posible, debe ser quirúrgica. El problema se plantea ante la ausencia de síntomas atribuibles a la lesión y el descubrimiento incidental de la misma. Considerando el bajo rendimiento diagnóstico de los métodos de imagen,

incluidos la USE, para determinar de forma concreta el tipo de lesión que estamos evaluando, y dado que el interés se focaliza en localizar aquellas que van a requerir de una mayor “vigilancia” por su potencial de malignización (las neoplasias quísticas mucinosas), han aparecido en los últimos años varias guías internacionales, cuya finalidad principal es ayudar al médico en la toma de decisiones. No es el objetivo de este capítulo describir con exactitud los contenidos exactos de las guías, pero sí tratar de resumirlos de forma comprensible.

Las guías internacionales de consenso de 2012, conocida como guías de Fukuoka, y que tienen como precedente las guías de Sendai de 2006, suponen un avance fundamental en el conocimiento y manejo de las LQP. En ellas, se establecen criterios de alarma que deben alertar al clínico en la toma de decisiones. Estos signos de alarma se dividen en: **worrisome features** o hechos preocupantes, y **high risk stigmata** o estigmas de alto riesgo (Tabla 1). En función de la presencia o ausencia de los mismos se propone un algoritmo de manejo que de forma resumida viene a decir: La presencia de **high risk stigmata** hace necesaria la cirugía dada la elevada probabilidad de malignidad; ante la presencia de **worrisome features** debemos realizar al menos una USE, de confirmarse por la misma la presencia de hechos concretos como la presencia de un nódulo mural, la afectación del conducto pancreático principal o bien una citología sospechosa para malignidad, derivar de nuevo al paciente a cirugía. ¿Qué pasa si el paciente no presenta ninguno de estos signos de alarma? Ante este escenario se plantea una vigilancia de las lesiones, estableciendo intervalos de seguimiento fundamentalmente a expensas del tamaño de la LQP y mediante el empleo de diversas técnicas de imagen. Si bien la utilidad de estas guías han sido recientemente validadas en varias publicaciones, hay que destacar los siguientes inconvenientes: 1) Parten de la sospecha diagnóstica, tal como indican en su título, de neoplasias quísticas mucinosas (TPMIs y CAMs), y muchas veces el problema radica en que no sabemos delante de qué tipo de lesión nos encontramos. 2) No consideran de forma seria la edad y comorbilidades del paciente a la hora de no iniciar la vigilancia o dar por finalizado el seguimiento; ¿tiene algún sentido vigilar una LQP sobre la que nunca vamos a intervenir por la excesiva morbilidad quirúrgica existente en determinados pacientes? y 3) Su valor predictivo positivo, a pesar de ser mejor que el de las guías de Sendai de 2006, no supera el 62%, esto es, estaríamos derivando muchos pacientes a cirugía cuando realmente no la necesitan.

Precisamente por este motivo y otros, en 2015, se publicaron las guías de la American Gastroenterological Association, conocidas como guías AGA, centrándose en el manejo de todas aquellas LQP asintomáticas. Estas guías, mucho más conservadoras y también controvertidas que las anteriores, evalúan únicamente tres signos de alarma cuando se afronta una LQP: el tamaño por encima de 3 cm, la presencia de componente sólido y la dilatación del conducto pancreático principal. Cuando aparecen 2 de estas 3 características, las guías propugnan la realización de una USE-PAAF y si tras este procedimiento, se llega a una citología sospechosa o sugestiva de malignidad, o bien se confirma la presencia de componente sólido más dilatación del conducto pancreático, derivaremos al

Tabla 1. Características morfológicas de las LQP según guías internacionales Fukuoka 2012

Worrisome features	High-risk stigmata
Tamaño quiste > 30 mm	Ictericia obstructiva
Nódulos murales sin realce	Componente sólido con realce
Cambio abrupto tamaño Wirsung	Dilatación Wirsung > 10 mms
Dilatación Wirsung 5-9 mms	
Adenopatías	
Engrosamiento de la pared	

Worrisome features = hechos preocupantes. *High-risk stigmata* = estigmas alto riesgo.

paciente a cirugía. En caso de NO presentarse al menos 2 signos de alarma, las guías propugnan un seguimiento exclusivamente mediante CPRM, inicialmente de forma anual y posteriormente cada 2 años hasta llegar a los 5 años, en los que si no ha habido cambios en las características del quiste, se dará por finalizado el seguimiento. Estas guías, si bien más sencillas de aplicar, han sido fuertemente criticadas por varios autores en diversos aspectos claves, como los criterios excesivamente estrictos para la derivación quirúrgica o el finalizar el seguimiento a 5 años. Si bien es cierto que es la primera vez que unas guías han tratado de resolver la problemática que supone el período de seguimiento de estas lesiones, la insuficiente evidencia que está disponible hoy en día limita su generalización, teniendo en cuenta que hay estudios que demuestran la aparición de malignidad más allá de este período de seguimiento. Por otra parte, se modifica el criterio de malignidad, considerándose ésta únicamente como carcinoma invasivo, dejando fuera de esta categoría a las lesiones con displasia de alto grado (DAG). De este modo, las guías de la AGA pretenden detectar “neoplasia tardía” en vez de lesiones malignas incipientes como en las guías de 2006 y 2012. Desde un punto de vista clínico, intentar detectar una “neoplasia tardía” puede no ser el mejor objetivo diagnóstico en estos casos debido a la alta letalidad de estas lesiones una vez se detecta malignidad. Un estudio reciente ha tratado de validar la utilidad de estas guías en detectar neoplasia avanzada. Para ello, se analizaron 225 pacientes con una LQP a los que se les había realizado una USE-PAAF. Las guías de la AGA resultaron imprecisas para detectar LQPs con dicho grado de malignidad, exponiendo una sensibilidad de 62%, una especificidad de 79%, un valor predictivo positivo de 57% y un valor predictivo negativo de 82%. Pero aún más importante, y basándose en sus resultados, estas guías no fueron capaces de detectar un 45% de los TPMLs con DAG o carcinoma invasivo.

¿Y cuándo debemos puncionar las LQP?

Las guías de Fukuoka de 2012 no son muy claras al respecto. Establecen en sus conclusiones criterios muy estrictos a la hora de valorar la USE-PAAF, considerando el análisis del fluido intraquístico reservado para centros con experiencia tanto por parte del endoscopista como por parte del patólogo que interpreta la muestra. Dos son las circunstancias según las guías de Fukuoka para indicar la PAAF: aquellos TPML de rama lateral de pequeño tamaño sin signos de alarma y en el diagnóstico diferencial con el cistoadenoma seroso variante oligoquística-macroquística (Figura 4) (entidad poco frecuente, pero indistinguible de las neoplasias mucinosas) con la finalidad de obtener un CEA que ayude a discriminar entre una y otra.

Las guías AGA 2015 establecen la presencia de 2 de las tres características de alto riesgo previamente descritas a la hora de indicar una USE-PAAF y confieren a la evaluación citológica un papel primordial en la toma de decisiones (hecho llamativo y controvertido dado su bajo rendimiento diagnóstico).

Recientemente, han sido publicadas las guías de la American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) acerca del papel de la ecoendoscopia en las LQP. En sus conclusiones se establecen las siguientes observaciones acerca del papel de la USE-PAAF: 1) Se recomienda USE-PAAF en LQPs > 3 cm o cuando tengan nódulos murales, dilatación del conducto pancreático principal o masa asociada (nivel de evidencia moderado); 2) La USE-PAAF es opcional en pacientes asintomáticos con quistes < 3 cm y sin nódulo mural/masa asociada ni dilatación del conducto pancreático principal (nivel de evidencia bajo); 3) Se recomienda evaluación inicial del líquido mediante CEA, amilasa y citología (nivel evidencia moderado); 4) Se puede considerar análisis molecular del líquido cuando la evaluación inicial mediante CEA y citología no es concluyente (nivel de evidencia bajo). Claramente se deduce de estas guías la actitud más proclive hacia la USE-PAAF sobre todo en comparación a las guías de Fukuoka de 2012.

Tomando en consideración la evidencia científica al respecto, las opiniones de las diferentes guías internacionales y el riesgo mínimo de complicaciones a la hora de realizar una USE-PAAF, el autor,

basado en su propia experiencia, sugiere valorar la punción de las lesiones quísticas en al menos los siguientes escenarios:

- Todas aquellas lesiones que superen los 2 cm.
- Las que presenten dudas acerca de su naturaleza (por ejemplo, TPMI rama lateral frente a cistoadenoma seroso macroquístico); manteniendo ciertas reservas en aquellos casos en los que se ha decidido que la LQP cumple claramente criterios de resección.

En la Figura 5 se presenta un algoritmo simple de manejo general.

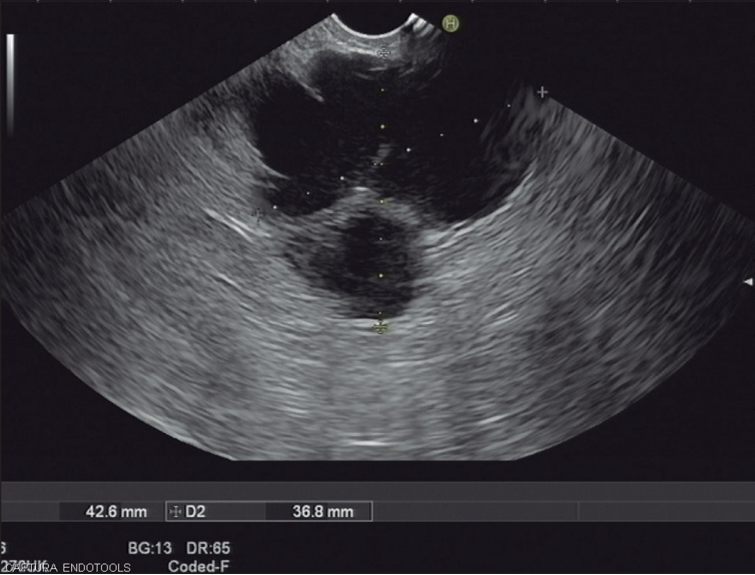


Figura 4. Cistoadenoma seroso variante macroquística visualizado por USE. La diferenciación con otras entidades en base a características morfológicas no es factible.

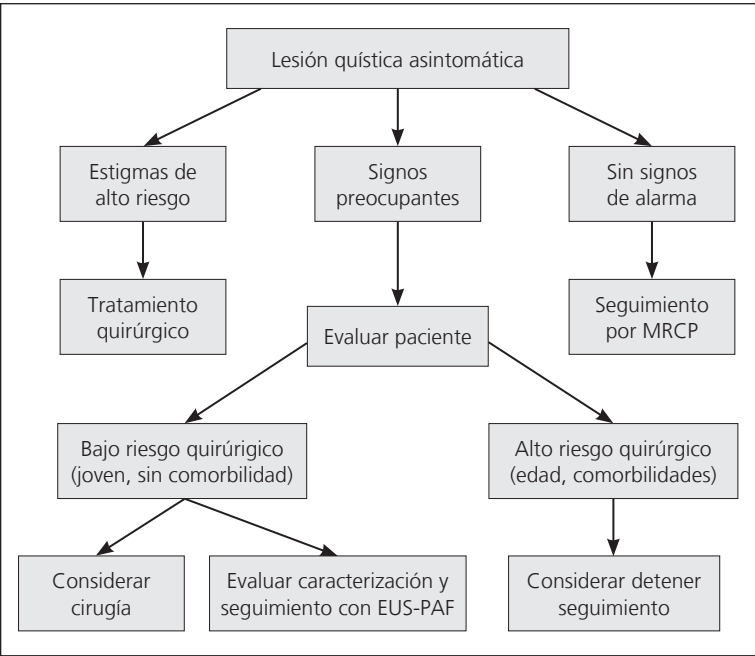


Figura 5. Algoritmo simple sugerido frente a las lesiones quísticas asintomáticas. Cada paciente debe ser evaluado de manera individual. MRCP = colangiopancreatografía por resonancia magnética; EUS-PAF = endosonografía-punción con aguja fina.

Referencias

- 1.- Girometti R, Intini S, Brondani G, Como G, Londero F, Bresadola F, et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdom Imaging* 2011;36:196-205.
- 2.- de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(9):806-11.
- 3.- Visser BC, Yeh BM, Qayyum A, Way LW, McCulloch CE, Coakley FV. Characterization of cystic pancreatic masses: relative accuracy of CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:648-56.
- 4.- Tanaka M, Fernández del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12(3):183-97.
- 5.- Vege S, Ziring B, Jain R, Moayyedi P and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-22.
- 6.- de Jong K, Verlaan T, Dijkgraaf MG, Poley JW, van Dullemen H, Bruno MJ, et al. Interobserver agreement for endosonography in the diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2011;43(7):579-84.
- 7.- Hocke M, Cui XW, Domagk D, Ignee A, Dietrich CF. Pancreatic cystic lesions: the value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway. *Endosc Ultrasound* 2014;3:123-30.
- 8.- Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
- 9.- Oppong KW, Dawwas MF, Charnley RM, Wadehra V, Elamin K, White S, et al. EUS and EUS-FNA diagnosis of suspected pancreatic cystic neoplasms: Is the sum of the parts greater than the CEA? *Pancreatol*. 2015;15(5):531-7.
- 10.- Al-Haddad MA, Kowalski T, Siddiqui A, Mertz HR, Mallat D, Haddad N. Integrated molecular pathology accurately determines the malignant potential of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015;47:136-46.
- 11.- Lariño-Noia J, Iglesias García J, Macías M, Martín A, Legaz M, Rendón P, et al. A multicenter, prospective, comparative, randomized open-trial of endoscopic ultrasound cytologic brushing vs fine-needle aspiration (fna) for the pathological diagnosis of cystic pancreatic lesions. *Pancreatol* 2012, AB.
- 12.- Aparicio JR, Martínez J, Niveiro M, Cabezas A, Ruiz F, de Madaria E, et al. Direct intracystic biopsy and pancreatic cystoscopy through a 19-gauge needle EUS (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2010;72(6):1285-8.
- 13.- Nakai Y, Iwashita T, Park DH, Samarasekera JB, Lee JG, Chang KJ. Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1204-14.
- 14.- Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernández-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006;6:17-32.
- 15.- Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2016 Jul 7. pii: gutjnl-2016-311615.
- 16.- Goh BK, Lin Z, Tan DM, Thng CH, Khor CJ, Lim TK, Ooi LL, et al. Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery*. 2015;158(5):1192-202.
- 17.- Malleo G, Marchegiani G, Borin A, Capelli P, Accordini F, Butturini G, et al. Observational study of the incidence of pancreatic and extrapancreatic malignancies during surveillance of patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg* 2015;261:984-90.
- 18.- Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:1107-17.
- 19.- Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:1-9.

Sección 7

CÁNCER DE PÁNCREAS

Cáncer de páncreas: inflamación y sensibilidad a la quimioterapia

Juan Iovanna

El adenocarcinoma pancreático (ADP) es una enfermedad maligna extremadamente agresiva con una tasa de supervivencia a 5 años de menos de 5%. En los países occidentales esta enfermedad representa la cuarta causa de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes llega a la primera consulta presentando una enfermedad avanzada y metastática, y solo pueden beneficiarse de una resección quirúrgica, que es la única opción curativa, entre el 10% y el 15% de ellos. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes, incluso los operados, sufre una recaída que los lleva a la muerte pese a la administración de los tratamientos adyuvantes. El pronóstico tan sombrío de esta enfermedad resulta de la combinación de varios factores simultáneos: su diagnóstico relativamente tardío, la ausencia de biomarcadores que permitan la detección precoz del tumor, la propagación metastática temprana y, por último, la resistencia intrínseca a las terapias sistémicas.

En este capítulo se presentarán los principales aspectos fisiopatológicos que explican, al menos parcialmente, el fracaso en el tratamiento de esta enfermedad. La atención será focalizada principalmente en el rol que juegan la inflamación y el estroma en el desarrollo y la progresión de la enfermedad y cómo esos factores, hasta ahora considerados como marginales, participan en la resistencia a los tratamientos. Estos nuevos conceptos han abierto nuevas posibilidades terapéuticas que se centran sobre los componentes no tumorales del ADP y que ya han mostrado algunos resultados prometedores en modelos animales utilizados en el laboratorio.

Las principales razones del fracaso en el tratamiento de los pacientes con ADP

El pronóstico de muchas enfermedades malignas, incluyendo el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal, ha mejorado significativamente en los últimos años gracias al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la combinación de varias drogas, con el desarrollo de drogas más específicas dirigidas hacia las mutaciones de genes “*drivers*” de los tumores y más recientemente con la llegada de la inmunoterapia dirigida contra las moléculas del “*check-point*” inmunológico. Desafortunadamente, esta realidad, contrasta considerablemente con el relativo fracaso que enfrentan los pacientes que padecen un ADP.

¿Cuáles son las principales razones fisiopatológicas que hacen que las terapias convencionales aplicadas a los pacientes con un ADP no proporcionen prácticamente ninguna ventaja sustancial en términos de sobrevida? Uno de los mayores desafíos que enfrentan los oncólogos en el tratamiento del ADP podría estar en parte explicado por la influencia que ejerce el microambiente (estroma) tumoral sobre las células cancerosas. Esta hipótesis nació a causa de la enorme divergencia que existe entre el éxito que muestran algunas drogas antitumorales, incluyendo la gemcitabina, en los ensayos preclínicos (tratamiento de células tumorales pancreáticas en cultivo o modelos de xenotrasplante en el ratón) y su posterior fracaso en el tratamiento de los pacientes con un ADP. Esta observación, tan llamativa, ha reorientado desde hace pocos años el interés en el desarrollo de nuevos modelos animales de ADP y en la comprensión del rol que juega el estroma tumoral.

Los nuevos modelos animales de ADP

En los últimos años se han generado modelos animales genéticamente modificados de ADP que recapitulan fidedignamente la enfermedad humana, incluso la presencia del abundante estroma. La

mutación puntual y dirigida específicamente al tejido pancreático sobre el oncogén *Kras*, presente en alrededor de 95% de los ADP humanos, consigue inducir la transformación ductal premaligna (neoplasia intraepitelial de páncreas, PanIN), pero llamativamente solo logra producir un ADP excepcionalmente. La promoción hacia un ADP necesita de la inactivación de algún gen supresor de tumor que es comúnmente adquirida durante la progresión de la enfermedad humana (*Tp53*, *Ink4a/Arf/p16*, *Rb1* o *SMAD4*) y que junto al oncogén *Kras* son capaces de promover el desarrollo del cáncer pancreático invasivo. Sorpresivamente, en los últimos tiempos, se ha podido demostrar que la inflamación pancreática recurrente (pancreatitis) es capaz en ciertas circunstancias de promover el desarrollo de un ADP a partir de lesiones premalignas ocasionadas por la mutación del oncogén *Kras*. Esta es la primera vez que se observa que sin la intervención de una anomalía genética mayor se puede influenciar la función de un gen oncogénico (Figura 1). La inflamación, al menos pancreática, pareciera jugar un rol oncogénico evidente en ese proceso.

El estroma tumoral

El ADP es uno de los cánceres con mayor cantidad de tejido estromal. El estroma puede representar entre el 15% y el 85% del total de la masa tumoral. El estroma tumoral pancreático está formado de un compartimento celular compuesto principalmente por fibroblastos, miofibroblastos, células pancreáticas estrelladas, células del sistema inmunitario y de escasos vasos sanguíneos; por otro lado, el estroma contiene un abundante componente acelular representado por una gran cantidad de fibras densas correspondientes a la matriz extracelular y, por último, por una gran cantidad de proteínas solubles, tales como citoquinas, quimoquinas y numerosos factores de crecimiento (Figura 2). En este capítulo nos limitaremos a presentar las evidencias más importantes de la participación del estroma tumoral sobre la proliferación, la supervivencia, la angiogénesis, la metástasis, la resistencia a las terapias y el escape al control inmunitario.

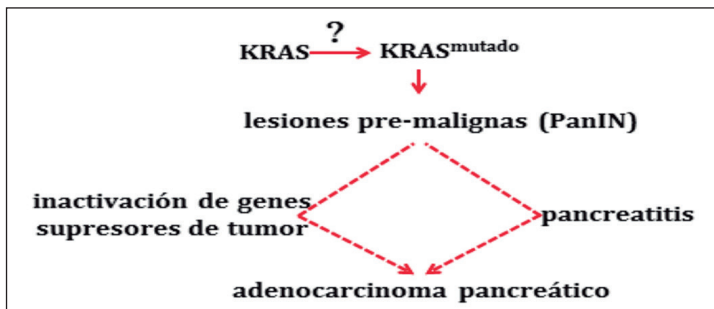


Figura 1. Luego de mutar el oncogén *Kras* induce la formación de lesiones precancerosas PanIN en el páncreas. Para el desarrollo de un adenocarcinoma pancreático necesita la inactivación simultánea de genes supresores de tumor o alternativamente el efecto de la inflamación.

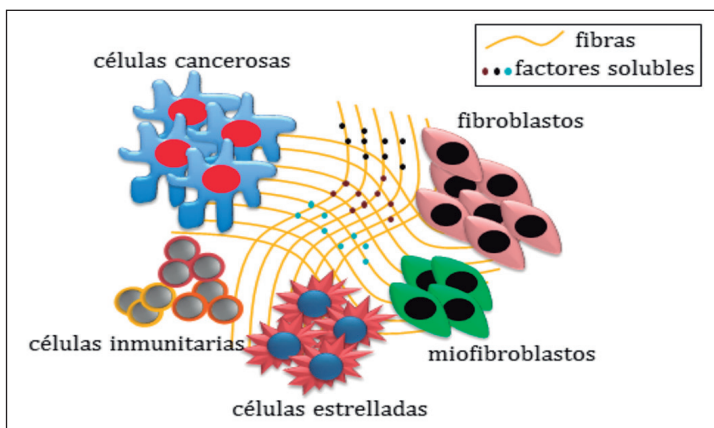


Figura 2. El adenocarcinoma pancreático está constituido por una serie de elementos importantes para el desarrollo, el mantenimiento y la progresión tumoral.

Las células estrelladas pancreáticas (CEP) se describieron por primera vez en 1998 como un tipo celular raro presente en el estroma del páncreas sano. Sus características más distintivas son su morfología en forma de estrella y el llamativo almacenamiento de gotas ricas en lípidos por el gran contenido en vitamina A. En condiciones fisiológicas, las CEP se encuentran en reposo y su función no ha sido definitivamente esclarecida. Sin embargo, su activación, caracterizada por fuertes cambios morfológicos, aumento de su proliferación, aumento del depósito de matriz extracelular a su alrededor, la expresión de la proteína α -SMA y la pérdida de las gotitas lipídicas, ocurre durante el curso de las afecciones pancreáticas inflamatorias agudas y crónicas. Dado que, alrededor de las CEP activadas se detectan sistemáticamente abundantes zonas ricas en colágeno, se ha postulado que estas células son las responsables de la fibrosis pancreática que existe en las distintas patologías de este órgano. El co-cultivo de CEP con células tumorales derivadas de ADP provoca un significativo aumento de la proliferación de las células tumorales y de su migración gracias a la producción y liberación de factores de crecimiento (Platelet-Derived Growth Factor - PDGF principalmente), citokinas y exosomas. Llamativamente en algunos estudios recientes se ha podido demostrar que durante la diseminación metastásica de las células tumorales, las CEP migran conjuntamente con ellas con la finalidad de establecer las condiciones ideales para que la metástasis se establezca y progrese. Otro rol importante de estas células es la producción de factores fibrogénicos (Fibroblast Growth Factor - FGF principalmente).

La matriz extracelular (MEC) de los ADP (conocida como desmoplasia) está compuesta de colágeno, fibronectina, proteoglicanos, ácido hialurónico y abundante cantidad de proteasas. La acumulación de los componentes de la MEC distorsiona la arquitectura normal del tejido pancreático provocando una configuración anormal de los vasos sanguíneos y de los linfáticos. Esta rigidez de la MEC contribuye a la resistencia terapéutica ya que limita el diámetro de los vasos y lleva a una reducción significativa de la perfusión que en última instancia impide el acceso de los fármacos a las células neoplásicas. De hecho, se ha podido demostrar sobre algunos modelos animales de ADP que la reducción de la MEC, a través de la inhibición farmacológica de una de las vías responsables de su producción desarrollo, conocida con el nombre de vía Sonic hedgehog (Shh), tiene un impacto positivo sobre el acceso de las drogas a las células neoplásicas como consecuencia del aumento significativo de la densidad de microvasos y de su permeabilidad. Otra estrategia utilizada para aliviar la compresión vascular y aumentar la permeabilidad vascular ha consistido en romper enzimáticamente la MEC. Esta estrategia se ha basado en el hecho que la MEC de los ADP es muy rica en ácido hialurónico (HA), un glicosaminoglicano que retiene el agua debido a su elevada presión osmótica coloidal. Esto es lo que proporciona la elasticidad al tejido conectivo de los órganos sanos, pero la excesiva acumulación de HA en los tumores aumenta la presión tisular y comprime los vasos sanguíneos. Basados en ese razonamiento, se ha utilizado la degradación del hialuronano intersticial por la administración de hialuronidasa, lo que ha logrado reducir llamativamente la presión del fluido intersticial en los modelos de ADP murinos con los efectos esperados sobre la permeabilidad vascular, el acceso de los fármacos hasta las células tumorales, y su consecuente aumento en la supervivencia. Una tercera estrategia empleada exitosamente para aumentar el acceso de las drogas hasta las células tumorales consistió simplemente en forzar la angiogénesis administrando factores pro-angiogénicos simultáneamente a las drogas antitumorales y se observó un significativo aumento del efecto citotóxico de las drogas.

Rol de la hipoxia intratumoral

La mayoría de los tumores sólidos contienen áreas con una concentración de oxígeno por debajo de la óptima (hipoxia). El ADP es uno de los tumores más hipóxicos. Esto ocurre como resultado de un abastecimiento vascular ineficiente del tumor, debido a las razones expuestas más arriba, asociado a una muy alta necesidad metabólica que es típica de las células cancerosas. Ese desequilibrio provocado por el insuficiente aporte más el aumento de la necesidad, genera una insuficiencia metabólica que va acentuándose con el progreso del ADP. Los ADP están constituidos por células tumorales con diferente sensibilidad a la insuficiencia metabólica, debido a la típica heterogeneidad en la constitución

celular tumoral, que es particularmente importante en el caso del ADP. Las células más sensibles a ese déficit metabólico activarán mecanismos de muerte programada y morirán de inmediato por su incapacidad a adaptarse, mientras que otro grupo resistirá y desarrollará mecanismos que le permitirán sobrevivir en un ambiente con escasos recursos metabólicos. Estos mecanismos de respuesta al estrés celular están muy activados en las células tumorales que conforman el ADP. Estas células recurren a estrategias metabólicas para producir energía (ATP) en un microambiente hipóxico. El mecanismo más representativo es la activación de la glucólisis anaeróbica, que produce poco ATP, pero no requiere oxígeno, y consume la glucosa disponible. Esto le permite a las células tumorales sobrevivir sin utilizar el ciclo de Krebs que sí requiere del oxígeno para funcionar. Este mecanismo es conocido como fenómeno de Warburg y fue descrito hace décadas. Muchos estudios han proporcionado pruebas de que las células hipóxicas son más resistentes a la quimioterapia y la radioterapia y que, además, la hipoxia puede aumentar su potencial invasivo, metastásico. La hipoxia determinará que muchas células mueran mientras que otras se adaptan y sobreviven. Las células muertas por un lado liberarán al espacio intersticial sus propios sustratos y por otro, al no competir por el oxígeno, aumentan las posibilidades de supervivencia de las células resistentes generando una selección de éstas. Este ciclo se repite en continuidad favoreciendo el desarrollo de ADP constituido exclusivamente de células altamente resistentes (Figura 3). Estas células han puesto en funcionamiento múltiples mecanismos de resistencia de los que se sirven para invadir y metastatizar de manera eficiente.

El rol de la inflamación en el ADP

Como es el caso con algunos otros tipos de cáncer, la inflamación y sus mediadores están asociados con el desarrollo del ADP. El ejemplo más evidente es el que se ve con los pacientes que padecen una pancreatitis crónica y su aumento, de alrededor de unas 50 veces, del riesgo de desarrollar un ADP. El concepto que vincula la inflamación y el cáncer fue propuesto por primera vez en el siglo XIX por Virchow, quien simplemente observó la presencia de numerosas células inflamatorias dentro de

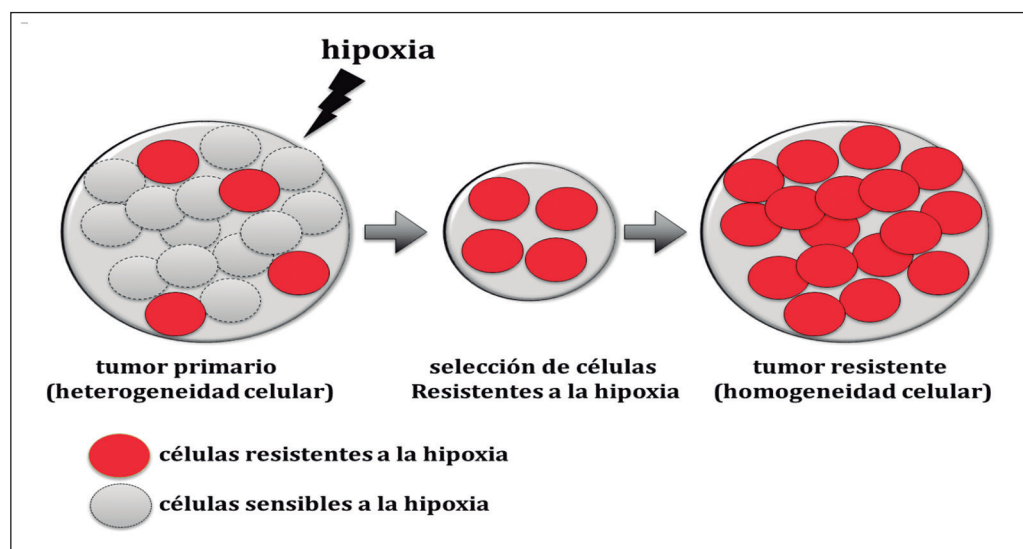


Figura 3. El adenocarcinoma pancreático está constituido de una variedad importante de células tumorales (heterogeneidad intratumoral), algunas son resistentes mientras que otras son sensibles a la hipoxia. Por efecto de la hipoxia las células sensibles mueren mientras que las resistentes sobreviven, se multiplican y son las responsables de la progresión tumoral.

los tejidos neoplásicos. Es por eso que el uso de medicamentos antiinflamatorios, como por ejemplo la aspirina, se asocia con una relativa protección contra la aparición de algunos tumores. Esto se ha interpretado como un efecto “espejo” de que la inflamación es un factor de riesgo para ciertos tipos de cáncer. Varios mediadores “inflamatorios” han sido investigados con la intención de identificar las moléculas inflamatorias implicadas en el desarrollo del ADP. Nuevamente, los modelos animales de ADP han sido utilizados para el cruce con animales en los que, una a una, las moléculas inflamatorias han sido inactivadas, estableciendo de esa manera cuáles participan directamente y cuáles no. Los modelos animales de ADP utilizados fueron principalmente desarrollados en base a la activación genética del oncogén *Kras* específicamente en el páncreas. Estos modelos reproducen fielmente las lesiones histológicas que caracterizan la patología humana incluyendo el desarrollo de un estroma desmoplásico importante y una respuesta inflamatoria que se parece mucho a la observada en los pacientes. Como se señaló más arriba, una característica de importancia mayor es que estos animales no desarrollan ADP, a menos que se les inactive concomitantemente un gen supresor de tumor o se le induzca una pancreatitis crónica experimental. Esta última observación ha sido contundente sobre el rol esencial que tiene la inflamación en la carcinogénesis pancreática. Los datos epidemiológicos por un lado, y la modelización del fenómeno con modelos animales extremadamente sofisticados por otro, han fortalecido este concepto. La utilización de estos modelos genéticos ha permitido definir la importancia de un cierto número de genes y mecanismos. Nuestro laboratorio ha contribuido a esclarecer el rol en la carcinogénesis pancreática de algunos de los genes activados durante la pancreatitis. Durante los últimos años hemos logrado demostrar que algunos genes, como por ejemplo *Nupr1*, *Reg3β*, *VMP1*, entre los más destacados, juegan un rol esencial en la transformación maligna pancreática ya que su inactivación puntual, gracias a estrategias genéticas, retarda o impide totalmente el desarrollo de las lesiones tumorales pancreáticas inducidas por el oncogén *Kras*.

Los componentes inflamatorios en el desarrollo del ADP

Además de las células neoplásicas que componen el tumor pancreático, una gran masa de células no transformadas corresponde a células inflamatorias, principalmente leucocitos. Los diferentes análisis del componente inmune revelaron que las células del sistema inmunitario representan aproximadamente el 50% de la masa tumoral. Curiosamente, las células inflamatorias se concentran alrededor de las células transformadas. Se debe destacar que las células inflamatorias, especialmente los leucocitos, son los actores principales de la iniciación y del mantenimiento de la reacción inflamatoria tisular. Los leucocitos del estroma tumoral, así como las citokinas y los factores de crecimiento derivados de los leucocitos, constituyen las complejas vías extrínsecas que juegan un papel central en la formación de los tumores. Los macrófagos asociados a tumores (MAT) son los principales amplificadores de la respuesta inflamatoria de los leucocitos. Los MAT pertenecen principalmente a la línea de células mieloides y derivan de células progenitoras mieloides. Estas células precursoras se encuentran en la médula ósea, que luego de su maduración se constituyen en monocitos y se liberan en el torrente sanguíneo. El reclutamiento tumoral de los MAT se hace por el efecto de ciertas quimioquinas, como por ejemplo las *CCL2* y *CCL5*, lo que logra una fuerte acumulación de MAT en el estroma tumoral. Estas células favorecen el desarrollo tumoral produciendo y liberando citokinas y múltiples factores de crecimiento, y produciendo enzimas proteolíticas que permitirán degradar la matriz extracelular para facilitar la invasión y las metástasis. Por último, debe también considerarse que un cierto número de publicaciones recientes ha podido establecer que el “microambiente inflamado” estaría implicado en la inestabilidad del genoma de las células pancreáticas. Por ejemplo, se ha demostrado que una célula en un ambiente inflamatorio genera 4 veces más mutaciones que si se encontrara en un microambiente normal. En este contexto, se puede dejar asentado que la inflamación no solo es capaz de acelerar la progresión tumoral favoreciendo la actividad del oncogén *Kras*, sino que la inflamación podría ser el mecanismo primitivo por el que se generaría el tumor, a través de la producción de las mutaciones.

Obesidad, diabetes, inflamación y ADP

La obesidad es un factor que aumenta el riesgo de desarrollo de cánceres gastrointestinales en general. El aumento del riesgo de desarrollar un ADP se observa en las personas adultas que han ganado 12 kilos o más comparado con aquellos que solo ganaron 2-5 kilos. Es importante destacar que la realización de un ejercicio moderado se asoció a una reducción de más del 50% en el riesgo de ADP. Aunque los estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad se asocia a la susceptibilidad de desarrollar ADP a través de la aparición de la resistencia a la insulina, los mecanismos celulares y moleculares subyacentes siguen siendo en gran medida aún desconocidos. El tejido adiposo además de ser el reservorio de energía central del organismo, tiene un papel endocrino mayor y está implicado en la secreción de una variedad de citocinas y quimioquinas. Una acumulación del exceso de calorías en los adipocitos conduce a un aumento en su número (hiperplasia) y su tamaño (hipertrofia) junto con la desregulación de su funcionamiento endocrino. Los adipocitos secretan entonces grandes cantidades de adipoquinas quimiotácticas y quimioquinas (CCL5, CXCL12 y CCL20), que conducen al reclutamiento de células proinflamatorias en el tejido adiposo. La infiltración del tejido adiposo por las células inflamatorias, incluyendo los macrófagos, linfocitos T reguladores, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T CD8+ y linfocitos $\gamma\delta$ T secretores de IL-17 conducen a la resistencia a la insulina.

La obesidad, la diabetes y el ADP comparten la inflamación como protagonista común. Los estudios recientes han demostrado que la obesidad es una condición inflamatoria de bajo grado que genera un microambiente que contiene células inflamatorias secretoras de citocinas proinflamatorias, quimioquinas, metaloproteasas, factores de crecimiento y las especies reactivas de oxígeno, lo que puede inducir daño en el ADN e inestabilidad cromosómica y con ello impulsar la carcinogénesis pancreática como se dijo más arriba. El acumulo de grasa abdominal de los obesos genera un aumento importante de grasa peripancreática lo que a su vez aumenta la concentración de factores inflamatorios locales promoviendo así la transformación celular. Probablemente este sea el mecanismo por el cual la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ADP (Figura 4).

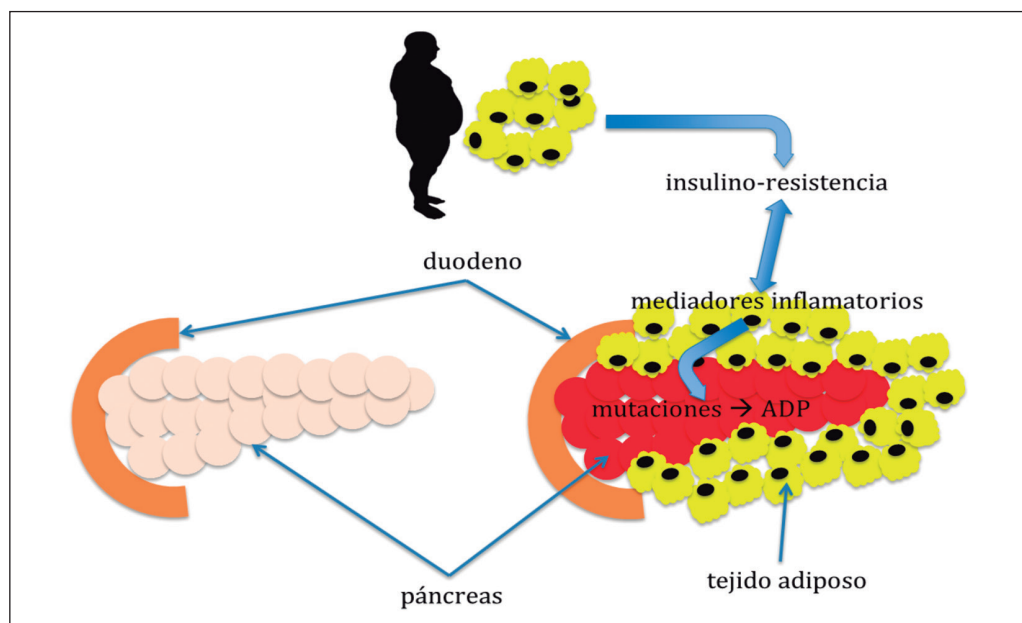


Figura 4. En el individuo obeso los adipocitos producen y secretan gran cantidad de mediadores inflamatorios que reclutan células inflamatorias y son responsables de la insulino-resistencia. A nivel peripancreático la inflamación persistente induce la formación y acumulación de mutaciones del ADN que dan origen al adenocarcinoma pancreático.

Conclusión y perspectivas

Los 5 puntos a destacar en este capítulo son los siguientes:

1. Se han desarrollado modelos animales que reproducen idénticamente la enfermedad humana. Esto ha permitido realizar estudios preclínicos más realistas que han sido fundamentales para la comprensión de la enfermedad y la prueba de nuevas opciones terapéuticas. Muchas de esas observaciones han dado origen a estudios clínicos que en su mayoría se encuentran en curso actualmente.
2. La inflamación pancreática es capaz de facilitar la función oncogénica del oncogén *Kras*. A partir de la observación clínica de que la incidencia de ADP en los pacientes portadores de una pancreatitis crónica es mayor, se postuló la hipótesis de que la inflamación podría ser un factor oncogénico nuevo. En pancreatitis hereditaria, en que la inflamación dura toda la vida del paciente, la probabilidad de desarrollar ADP es aún más alta. Esta hipótesis fue validada en condiciones experimentales que no dejan ninguna duda de su veracidad.
3. Los ADP son muy fibróticos y particularmente pobres en vasos sanguíneos, lo que provoca un acceso dificultoso de las drogas anticancerosas a las células tumorales. Las nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de estos tumores sugieren que aumentar el flujo sanguíneo intratumoral es fundamental para su éxito. Los resultados de estas estrategias en modelos animales son muy prometedores.
4. Los componentes del estroma participan en aumentar la proliferación de las células tumorales, en incrementar su resistencia a los tratamientos y en facilitar la formación de metástasis, a través de la producción y liberación de múltiples mediadores.
5. La obesidad y la diabetes son dos factores de riesgo de desarrollar ADP perfectamente demostrados por numerosos estudios epidemiológicos. Ambas enfermedades tienen la inflamación como característica en común y probablemente ambas promueven la transformación tumoral y el cáncer de páncreas a través de esta única propiedad.

El ADP es una enfermedad compleja en la que no solo juegan un rol importante las células cancerosas, sino que su comportamiento está determinado por todos los componentes que se encuentran a su alrededor. Hay que recordar una vez más que en el ADP el componente no tumoral puede representar hasta el 85% de la masa.

Referencias

- 1.- Bronte V, Tortora G. Adipocytes and Neutrophils Give a Helping Hand to Pancreatic Cancers. *Cancer Discov.* 2016;6(8):821-3. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0682.
- 2.- Duconseil P, Gilabert M, Gayet O, Loncle C, Moutardier V, Turrini O, et al. Transcriptomic analysis predicts survival and sensitivity to anticancer drugs of patients with a pancreatic adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 2015;185(4):1022-32. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.11.029.
- 3.- Guerra C, Schuhmacher AJ, Cañamero M, Grippo PJ, Verdaguer L, Pérez-Gallego L, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell.* 2007;11(3):291-302.
- 4.- Iovanna J, Mallmann MC, Gonçalves A, Turrini O, Dagorn JC. Current knowledge on pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2012;2:6. doi: 10.3389/fonc.2012.00006.
- 5.- Iovanna JL, Marks DL, Fernández-Zapico ME, Urrutia R. Mechanistic insights into self-reinforcing processes driving abnormal histogenesis during the development of pancreatic cancer. *Am J Pathol.* 2013;182(4):1078-86. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.004.
- 6.- Iovanna JL. Impact of molecular biology on the natural history of pancreatic cancer. *Rev Prat.* 2015;65(3):367-9.
- 7.- Loncle C, Bonjoch L, Folch-Puy E, López-Millán MB, Lac S, Molejon MI, et al. IL17 Functions through the Novel

- REG3 β -JAK2-STAT3 Inflammatory Pathway to Promote the Transition from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* 2015;75(22):4852-62. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0896.
- 8.- Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science.* 2009;324(5933):1457-61. doi: 10.1126/science.1171362.
- 9.- Tuveson D, Hanahan D. Translational medicine: Cancer lessons from mice to humans. *Nature.* 2011;471(7338):316-7. doi: 10.1038/471316a.

Diagnóstico precoz de cáncer de páncreas: población de riesgo, EUS y biopsia

Alberto Espino Espino

El cáncer de páncreas (CP), principalmente el adenocarcinoma ductal, es uno de los más letales en todo el mundo, con una tasa de supervivencia promedio a cinco años menor a 5%. Esto es debido a que mayoritariamente es diagnosticado en una fase avanzada resistente a tratamiento. El CP es raramente diagnosticado en personas menores de 40 años, su edad promedio de diagnóstico es 71 años. Una causa conocida de CP es el tabaquismo. Se calcula que el riesgo de CP podría ser reducido hasta en un 27% solo modificando los factores de riesgo, siendo el más relevante el tabaquismo.

Debido a que la neoplasia pancreática detectada precozmente es potencialmente curable, hay gran interés en su *screening* o tamizaje. Debido a la baja incidencia del CP en la población general, su tamizaje no es recomendado. Sin embargo, el tamizaje selectivo en individuos de alto riesgo para CP, en función de sus antecedentes familiares o predisposición genética, es considerado como un objetivo primordial y motivo de investigación. A continuación, en este capítulo revisaremos, las poblaciones de riesgo, factores ambientales y genéticos, principales estudios de *screening* comparando las modalidades de imágenes disponibles, biomarcadores y las recomendaciones para el diagnóstico precoz de CP.

Poblaciones de riesgo para cáncer de páncreas

Los factores de riesgo ambientales y genéticos establecidos asociados con el CP-adenocarcinoma se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo y síndromes genéticos asociados con cáncer de páncreas

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Tabaco	2-3
Diabetes mellitus	2
Pancreatitis crónica, no hereditaria	2-6
Obesidad, inactividad o ambos	2
Grupo sanguíneo No-0	1-2
Síndrome genético y genes asociados	%
Pancreatitis hereditaria (PRSS1, SPINK1)	50
Síndrome de Peutz-Jeghers (STK11 [LKB1])	20-40
Síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples (FAMMM)	10-20
Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch) (MLH1, MSH2, MSH6)	4
Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (BRCA1, BRCA2, PALB2)	1-2
Ataxia-telangiectasia mutada (ATM)	Desconocido
Síndrome de Li-Fraumeni (P53)	Desconocido

Factores ambientales

Existe abundante evidencia que demuestra que fumar tabaco se asocia significativamente con el riesgo de desarrollar CP en la población general. Los fumadores actuales tienen un 66% más de riesgo de CP y los ex-fumadores tienen un 40% más de riesgo de CP en comparación con los nunca fumadores. Algunos estudios muestran que el consumo de alcohol puede estar asociado con el riesgo de desarrollar CP, pero los hallazgos de los estudios poblacionales son inconsistentes. El efecto combinado de tabaquismo y alcohol sobre el riesgo de CP es probable que no sea aditivo; como ejemplo, solo el consumo excesivo de licor, pero no vino o cerveza, aumenta el riesgo de CP en fumadores. Es importante destacar que los fumadores que dejan de fumar más de 10 años pueden reducir 30% el riesgo relativo en relación con fumadores activos y aunque nunca logran bajar su riesgo al nivel de quienes nunca fumaron, el eliminar el tabaco podría eventualmente prevenir aproximadamente hasta un 27% de los CP, por lo que es una medida altamente recomendable. También se ha demostrado que el humo de segunda mano (fumador pasivo) está asociado débilmente con el desarrollo de CP.

Además de posibles carcinógenos en el tabaco, estudios basados en la población han examinado la relación entre exposiciones ocupacionales y desarrollo de CP. Un metaanálisis de estos estudios ha sugerido un aumento moderado del riesgo de CP por un factor de 1,4 a 4,4 en asociación con la exposición a hidrocarburo clorado (disolventes) y compuestos relacionados, compuestos de níquel, compuestos de cromo, hidrocarburos aromáticos policíclicos, insecticidas organoclorados, polvo sílice y disolventes de hidrocarburos alifáticos y alicíclicos. Los mecanismos de acción de estas toxinas varían, pero es probable que causen una combinación de daño del ADN e inflamación.

La verdadera magnitud del efecto de la pancreatitis crónica sobre el riesgo de desarrollar CP ha sido discutida en la literatura. Antiguos estudios han notado hace tiempo una asociación entre la pancreatitis crónica de diversas etiologías y CP; sin embargo, dada la naturaleza de estos estudios de casos y controles, sesgo de selección, concurrente abuso de alcohol/tabaquismo y pancreatitis hereditaria no diagnosticada, puede haber habido muchas asociaciones confusas de pancreatitis y CP.

Un metaanálisis mostró un mayor riesgo de CP en aquellos con síndrome metabólico, más en las mujeres que en los hombres. De hecho, el examen de los datos del *Nurses' Health Study* ha demostrado un riesgo levemente elevado de CP en individuos con un IMC > 30 kg/m² en comparación con aquellos con un IMC < 23 kg/m², especialmente en aquellos sin actividad física moderada. Una hipótesis es que la esteatosis del órgano y adipocinas séricas alteradas crean un microambiente inflamatorio (ver capítulo anterior) que puede conducir a la fibrosis y, finalmente, al cáncer. Basados en los modelos tradicionales de esta progresión en el hígado (es decir, hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH)), algunos han sugerido un proceso similar en el páncreas (páncreas graso no alcohólico (NAFPD) y esteatopancreatitis no alcohólica (NASP).

La diabetes ha sido investigada como un factor de riesgo y manifestación temprana de CP. En un gran metaanálisis que examinó pacientes con diabetes de larga data (> 5 años), los diabéticos tenían el doble de probabilidades que los no diabéticos de desarrollar CP. Los pacientes con CP y diabetes a menudo son diagnosticados con diabetes solo 2-3 años antes del diagnóstico de cáncer y la hiperglicemia se ha demostrado que precede el desarrollo de evidencias radiológicas de lesiones pancreáticas. Personas mayores con diabetes de nueva aparición tienen un riesgo aproximadamente 8 veces mayor de tener CP en comparación con la población general. Más apoyo a la asociación entre la diabetes y CP son datos que demuestran que en aquellos con nuevo inicio de diabetes (< 2 años) que fueron sometidos a pancreatoduodenectomía por CP, en un 57% lograron resolución de su diabetes con sensibilidad a la insulina mejorada, lo que sugiere que en estos pacientes la DM es causada por el cáncer. Debido a que los pacientes con DM de nueva aparición tienen una probabilidad significativamente mayor de asociación con el CP, debemos seleccionar el subgrupo de pacientes diabéticos que tienen más posibilidades de asociación con el CP. El estudio de Lee HJ et al. (2012) sugiere los siguientes factores: DM de reciente inicio (< 2 años), paciente ≥ 65 años, IMC premórbido < 25 kg/m² o pérdida

de peso > 2 kg, y sin historia familiar de DM, con 80,8% de sensibilidad, 67,6% de especificidad, 2,5% y 99,7% de predictibilidad positiva y negativa para CP, respectivamente. Como recomendación no avalada por la literatura merece consideración realizar TC en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus mayores de 40 años, en particular si no tienen antecedentes familiares.

Factores genéticos

Aunque se estima que 5 a 10% de los CP tienen un componente heredado, la base genética para la agregación familiar no ha sido identificada en la mayoría de los casos. Si definimos el CP familiar como miembros de familias con dos parientes de primer grado con CP sin un defecto genético conocido, un miembro de la familia afectada tendría un aumento de 6,4 veces de riesgo de CP. Este riesgo aumenta significativamente si hay tres (32 veces) o más parientes de primer grado con CP. Además, el riesgo de CP aumenta aún más en aquellos con antecedentes de familiares jóvenes con CP (< 50 años) en comparación con aquellos sin historia familiar de inicio joven.

Según el *International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium* (Canto MI. et al. 2013), un paciente se define en riesgo de desarrollar CP si tiene asociado un síndrome genético identificado con CP (incluida pancreatitis hereditaria); dos o más parientes con CP, siendo uno un familiar de primer grado (padre, hermano, hijo); o tres o más familiares con CP.

Pancreatitis hereditaria

La pancreatitis hereditaria es un trastorno hereditario autosómico dominante, altamente penetrante (> 80%), y generalmente se manifiesta antes de los 30 años. Se debe sospechar clínicamente por una historia familiar de dos o más familiares de primer grado (o tres o más parientes de segundo grado) con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica que abarca dos o más generaciones. Mutaciones germinales en PRSS1 (proteasa, Ser1 (cromosoma 7q35)) resultan en síntesis de un tripsinógeno catiónico con tendencia a autoactivación y difícilmente degradable. La activación prematura del tripsinógeno puede resultar en pancreatitis aguda. En la pancreatitis hereditaria también se han demostrado mutaciones en el gen de la quimotripsina C (CTRC) (cromosoma 1p36.21), en el gen de inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 1 (SPINK) (mutación N34S) y mutaciones heterocigotas del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Clínicamente, pacientes con factores hereditarios de pancreatitis, tienen episodios recurrentes de pancreatitis aguda, a menudo en la infancia, que progresivamente puede evolucionar a pancreatitis crónica. En general el riesgo de por vida para CP se estima de 35 a 70 veces superior a la población general, pero usualmente no ocurre hasta la sexta década de la vida. Sin embargo, la incidencia no se distribuye aleatoriamente en todas las familias, y el riesgo de CP no se correlaciona con la gravedad de la inflamación y la fibrosis, lo que sugiere que el riesgo de CP puede ser modulado por factores ambientales tales como tabaco y alcohol. Tanto en pacientes con pancreatitis crónica y pancreatitis hereditaria, el evento crítico para activar la transformación oncogénica no está claro con respecto a un daño agudo a corto plazo o de larga duración, pero existen datos convincentes de modelos preclínicos con respecto a la combinación sinérgica de mutación KRAS con pancreatitis en el desarrollo de CP. De hecho, los modelos de ratón han demostrado la asociación entre inflamación en forma de pancreatitis y la señalización continua de KRAS/MAPK para el desarrollo preneoplásico y transformación neoplásica del páncreas.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por mutaciones germinales del gen STK11 (LKB1). Clínicamente, estos pacientes se manifiestan con inicio temprano de pólipos hamartomatosos múltiples, grandes, del intestino delgado y colon, asociado con pigmentación mucocutánea. Estos pacientes tienen un aumento de riesgo de cáncer de mama, pulmón, páncreas, cervical, entre otros. Además del CP tradicional, pacientes con SPJ han reportado desarrollar neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), cistoadenocarcinomas serosos

(SCA), cánceres ampulares y cáncer del conducto biliar distal. En una gran cohorte holandesa de pacientes con SPJ el riesgo de CP acumulativo fue de 26% a los 70 años, con un riesgo relativo de 76-132 veces.

Síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples (FAMMM)

Síndrome mejor conocido con el acrónimo en inglés “familial atypical mole and multiple melanoma” (FAMMM), se caracteriza por melanomas, alto recuento total de nevos en el cuerpo (a menudo > 50) y nevos con ciertas características histopatológicas. En FAMMM, las proteínas p16 mutantes no pueden inhibir la ciclina D1/CDK4 o complejo de ciclina D1/CDK6 debido a mutaciones en la línea germinal o microdeleciones en CDKN2 (cromosoma 9p21.3). Las mutaciones CDKN2 están asociadas con un 60-90% de riesgo de melanoma a los 80 años, así como un aumento de incidencia de CP de hasta 20% a los 75 años, lo que corresponde a 13-39 veces de aumento del riesgo. Interesantemente, casi el 90% de los CP esporádicos contienen alteraciones en CDKN2.

Síndromes de poliposis

Pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), caracterizada por mutaciones en la línea germinal del gen APC, no suelen desarrollar CP, pero pueden desarrollar cáncer ampular o cáncer duodenal. El síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC), está asociado con una mutación en los genes del sistema de reparación de desapareamiento de bases del ADN resultando en la inestabilidad de microsatélites (MSI) en cánceres de colon y extracolónicos. Aunque tradicionalmente no se ha asociado con el CP, un estudio demostró en 147 familias un riesgo 8,6 veces mayor en comparación con la población general.

Mutaciones genes BRCA y defectos de reparación del ADN

Los genes BRCA1 y BRCA 2, son genes que producen proteínas supresoras de tumores. Los portadores de la mutación BRCA2 tienen un mayor riesgo de CP con una estimación de riesgo relativo de 3,51-5,9, así como cáncer pancreatobiliar (riesgo relativo 4,97). En particular, el riesgo parece ser evidente en las familias de ascendencia judía ashkenazi. Hasta el 10% de los CP esporádicos albergan mutaciones BRCA2. También hay un pequeño aumento de riesgo (riesgo relativo 2,26-2,8) de CP en portadores de mutación BRCA1.

Otras mutaciones

El síndrome de Li-Fraumeni (LFS) es un trastorno autosómico dominante debido a la mutación germinal en el gen supresor tumoral P53 o TP53 (conocido como “el guardián del genoma”). Este síndrome está caracterizado por el desarrollo de numerosos carcinomas, incluido el cáncer de mama de aparición temprana, cáncer de la corteza suprarrenal, sarcomas y tumores cerebrales. Además de estos carcinomas, los pacientes con LFS tienen un riesgo 7,3 veces mayor de CP.

Evaluación genética de individuos de alto riesgo de cáncer de páncreas hereditario

Las pruebas genéticas y el asesoramiento deben considerarse en personas con CP con múltiples miembros de la familia con CP o asociado a cánceres sindrómicos, cáncer de inicio temprano y aquellos con múltiples tumores malignos primarios. Los antecedentes étnicos también pueden tomarse en consideración como, por ejemplo, los individuos de origen judío ashkenazi tienen una mayor prevalencia de mutaciones en los genes BRCA1/2.

En aquellos pacientes donde se sospecha un síndrome o una fuerte historia familiar, se recomienda referirlo a un experto consejero genético para analizar las pruebas, garantizar una adecuada cobertura de seguros y costos futuros, interpretar los resultados, crear estrategias sobre cómo informar a los miembros de la familia potencialmente afectados e implementar las recomendaciones de vigilancia del

cáncer. Idealmente, las pruebas siempre deberían ofrecerse al caso índice con CP, ya que esto permite un mayor rendimiento. Para pacientes con síndromes bien definidos (FAMMM, Lynch, LFS, PAF, SPJ, etc.), hay una ventaja considerable en el diagnóstico precoz de la mutación para permitir la detección adecuada de cánceres extrapancreáticos más comunes que pueden desarrollarse.

Además de la identificación de los genes de susceptibilidad de CP que podrían beneficiar a los miembros de la familia, existe un creciente interés en utilizar información genómica para personalizar regímenes de tratamiento. Por ejemplo, modalidades de tratamiento óptimas para los pacientes con CP relacionado con BRCA difieren significativamente de los de cáncer esporádico incluyendo la utilización de quimioterapia basada en platino e inhibidores de PARP. Desgraciadamente, la accesibilidad real a estos exámenes en varios países de América Latina es todavía limitada.

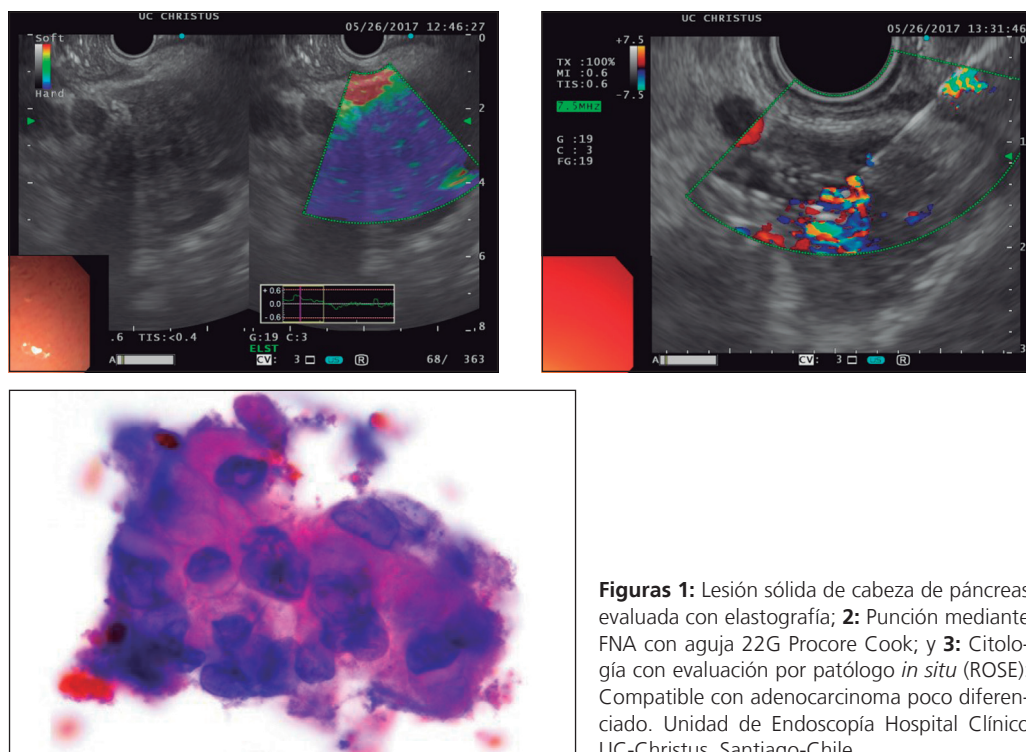
Programas de *screening* o tamizaje de cáncer de páncreas

Modalidades de imágenes de *screening*. RNM y EUS

La resonancia magnética (RNM) y la ultrasonografía endoscópica (EUS) son las principales herramientas de detección para el CP. La RNM permite a los radiólogos caracterizar las diferentes propiedades tisulares del órgano en cuestión enfatizando el tejido graso, líquido libre, sustancias paramagnéticas y hierro elemental, por ejemplo. Sin embargo, esta tecnología es todavía algo limitada en su disponibilidad y tiene un costo considerable. La adquisición de imágenes mediante RNM también requiere un tiempo de exploración más largo que una tomografía computada (TC), lo que puede ser un desafío para pacientes que tienen dificultad respiratoria o claustrofobia.

La EUS se ha convertido en una importante herramienta en la adquisición de imágenes, diagnóstico y etapificación del CP. La EUS no solo permite delinear lesiones sólidas y quísticas, sino que también puede obtener tejido (citología, block celular e inmunohistoquímica) y líquido (CEA, amilasa, citología) para diagnóstico de lesiones sospechosas mediante punción aspirativa con aguja fina (EUS-FNA) (Figuras 1, 2 y 3). El rendimiento diagnóstico de la EUS-FNA para lesiones pancreáticas sólidas es alto, con sensibilidad y especificidad sobre 85% y 95% respectivamente y bajos riesgos < 2%. El rendimiento de la EUS-FNA es especialmente alto y consistente, con menos pases de agujas y riesgos, cuando se realizan bajo estrictos protocolos, donde los factores más importantes son: adecuados equipos de endosonografía, experiencia del operador, número de procedimientos por centro, selección de aguja, técnica de FNA y apoyo de citopatólogo/patólogo *in situ* (ROSE por su acrónimo en inglés: Rapid on-site evaluation), con el objetivo final de obtener la mejor calidad de tejido para un adecuado análisis histopatológico. Dentro de las limitaciones de la EUS, es importante considerar su alto costo y escasa disponibilidad.

Uno de los más grandes estudios en cinco centros académicos en USA (Canto MI, et al., 2012) sobre evaluación de tres modalidades de imágenes (TC, RNM y EUS) en 225 adultos asintomáticos de alto riesgo de desarrollar CP, demostró que 42% tenían al menos 1 lesión pancreática (84 quísticas, 3 sólidas) o un conducto pancreático dilatado ($n = 5$) por cualquiera de las modalidades de imagen. 51/84 de los casos con un quiste (60,7%) tenían múltiples lesiones, típicamente pequeñas (rango 2-39 mm), en múltiples ubicaciones. La prevalencia de lesiones pancreáticas aumentó con la edad; se detectaron en el 14% de los sujetos < 50 años, en el 34% de los sujetos de 50-59 años y en el 53% de los sujetos de 60-69 años ($p < 0,0001$). La TC, RNM y EUS detectaron una anomalía pancreática en 11%, 33,3% y 42,6% de los individuos de alto riesgo, respectivamente. Entre estas anomalías, se identificaron neoplasias confirmadas o sospechadas en 85 de los casos (82 IPMN y 3 tumores endocrinos pancreáticos). 3 de 5 casos que se sometieron a resección pancreática tenían displasia de alto grado en IPMN < 3 cm y en IPMN múltiples. En conclusión, la detección sistemática en individuos de alto riesgo asintomáticos detecta con frecuencia quistes pancreáticos pequeños, incluidos neoplasias de alto grado no invasivos y curables. La EUS y la RNM son superiores en su capacidad de detección de las lesiones pancreáticas respecto a la TC.



Figuras 1: Lesión sólida de cabeza de páncreas evaluada con elastografía; **2:** Punción mediante FNA con aguja 22G Procore Cook; y **3:** Citología con evaluación por patólogo *in situ* (ROSE): Compatible con adenocarcinoma poco diferenciado. Unidad de Endoscopia Hospital Clínico UC-Christus, Santiago-Chile.

Objetivos de un programa de screening de cáncer de páncreas

El objetivo de cualquier programa de *screening* o tamizaje es identificar las lesiones a nivel preinvasivo, a lo sumo, con displasia de alto grado/carcinoma *in situ*, cuando la terapia puede ser curativa. En el caso del CP, las lesiones precursoras generalmente consideradas son IPMN o neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN). Pacientes con CP familiar tienden a tener una mayor incidencia de lesiones PanIN de alto grado y de tipo IPMN, que tienden a ser multifocales. Las PanIN se clasifican en tres grados: PanIN-1 y PanIN-2 que son lesiones de bajo grado, y PanIN-3 demostrando pronunciada atipia citológica y arquitectónica, equivalente a carcinoma *in situ*. La progresión morfológica de PanIN-1/PanIN-2 a las lesiones PanIN-3 está marcada por la acumulación sucesiva de alteraciones en genes asociados al cáncer, incluidos KRAS, p16/CDKN2A, TP53 y SMAD4/DPC4. Sin embargo, dada su naturaleza microscópica y distribución heterogénea a través del páncreas, las PanIN-3 no se visualizan de manera confiable con los métodos actualmente disponibles. En un estudio en 125 pacientes con CP familiar, fueron sometidos a tamizaje con RNM, y de estos, cinco pacientes se sometieron a resección quirúrgica por IPMN multifocal. En estos casos, la ubicación de las lesiones histológicas más displásicas (PanIN-3) no se correlacionó con la lesión visualizada preoperatoriamente. Los IPMN del páncreas se caracterizan por la proliferación intraductal de células mucinosas neoplásicas con diversos grados de atipia citológica, formando quistes clínicamente detectables. Los IPMN progresan de displasia de bajo e intermedio grado a carcinoma *in situ* e invasivo. Sin embargo, estas lesiones son muy frecuentes en la población general, especialmente entre los adultos mayores y no está claro aún cómo manejar mejor estas lesiones quísticas en las familias con CP familiar. Un reciente estudio holandés (Hanrick F., et al. 2016) en 139 pacientes de alto riesgo que se sometieron a un tamizaje mediante EUS y/o RNM detectó dos lesiones sólidas (CP etapa I y PanIN-2) y nueve quistes > 10 mm en 9/139 pacientes. Es de interés a constatar que RNM y EUS fueron complementarios, siendo RNM

más sensible para lesiones quísticas y en cambio la EUS fue la técnica que identificó las dos lesiones sólidas detectadas en el estudio.

Rol de los biomarcadores

Existe una gran necesidad clínica no satisfecha para el desarrollo de biomarcadores que puedan estratificar el riesgo en pacientes de alto riesgo de CP. Recientemente se ha descrito una nueva técnica para realizar masivamente secuencia paralela que puede identificar mutaciones raras (< 5% de la población muestreada) con una alta precisión. Utilizando esta tecnología, se encontraron mutaciones de KRAS (G12D, G12V, G12R) en el 81% de IPMN y mutaciones GNAS (R201H, R201C) se encontraron en el 66% de IPMN, pero no en otros tipos de quistes. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la presencia de la mutación GNAS no tiene correlación con el grado, tamaño o pronóstico de la lesión. Específicamente, en un estudio que incluyó 291 sujetos con una predisposición familiar a CP que se sometieron a *screening* vs controles, se evaluaron muestras de líquido pancreático estimulado por secretina para mutaciones GNAS somáticas. Se detectaron mutaciones de GNAS en 50 de 78 IPMN familiares y esporádicos (64%), 15 de 33 (46%) individuos con solo quistes diminutos, pero ninguno de los 57 controles. Interesantemente, 5 de 123 sujetos examinados sin un quiste aparente, pero con mutación GNAS detectable desarrollaron un quiste durante el seguimiento. Sin embargo, el potencial maligno general de estas lesiones quísticas aún está por verse. Debido a que la mutación TP53 es una mutación tardía y crítica en el desarrollo de CP, se realizó un estudio en 180 personas con alto riesgo de CP para análisis mutacional TP53 del líquido pancreático estimulado por secretina. En esta cohorte, se detectaron mutaciones de TP53 en el 9,1% de las IPMN, 17,8% de las lesiones de PanIN2, 38,1% de IPMN de alto grado, 47,6% de lesiones PanIN3, y el 75% de CP invasivo. Dada la capacidad limitada de GNAS o TP53 solo para predecir el desarrollo de lesiones neoplásicas de alto riesgo, se han realizado esfuerzos para utilizar un panel de candidatos genéticos objetivos (BRAF, CDKN2A, CTNNB1, GNAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, RNF43, SMAD4, TP53 y VHL; LOH en CDKN2A, RNF43, SMAD4, TP53 y VHL) en líquido de quiste pancreático para identificar los perfiles mutacionales que son característicos para discriminar los tipos de quiste: IPMN, neoplasia quística mucinosa (MCN) y adenoma quístico seroso (SCA). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para verificar y correlacionar estas alteraciones genómicas con el desarrollo de lesiones clínicamente relevantes.

Recomendaciones para el diagnóstico precoz de cáncer de páncreas

Actualmente el tamizaje de CP basado en la población general no es recomendado debido a su baja incidencia. En cambio los individuos de alto riesgo de desarrollar la enfermedad deberían ser tamizados para CP, porque la detección precoz les ofrece la única oportunidad probable de una intervención curativa. Las recomendaciones actuales basadas en consenso de expertos y estudios más recientes para el tamizaje del CP están fundamentadas en una combinación del estado de la mutación de la línea germinal y el historial familiar (Figura 4). El chequeo regular para la detección precoz del CP se recomienda en portadores de mutaciones de síndromes hereditarios asociados con un mayor riesgo de CP, específicamente SPJ, pancreatitis hereditaria o FAMMM, p16/CDKN2A/mutaciones BRCA1/BRCA2/PALB2, o pacientes con síndrome de Lynch, con al menos un familiar de primer o segundo grado con CP-adenocarcinoma ductal; y en CP-familiar sin mutación conocida (más de dos miembros de la familia con CP-adenocarcinoma ductal al menos dos de primer grado). También se debe poner especial atención clínica en pacientes con DM de reciente diagnóstico, ≥ 65 años o con bajo IMC premórbido $< 25 \text{ kg/m}^2$ o pérdida de peso $> 2 \text{ kg}$, y sin historia familiar de DM, todos criterios que aumentan significativamente el riesgo de CP.

El tamizaje se recomienda de forma anual con EUS lineal y/o RMN/colangio-RNM. Considerar que a menos que se indique lo contrario, tamizar pacientes menores de 50 años es de bajo rendimiento. Para la detección de lesiones pancreáticas, ambas técnicas de imágenes son complementarias e inter-

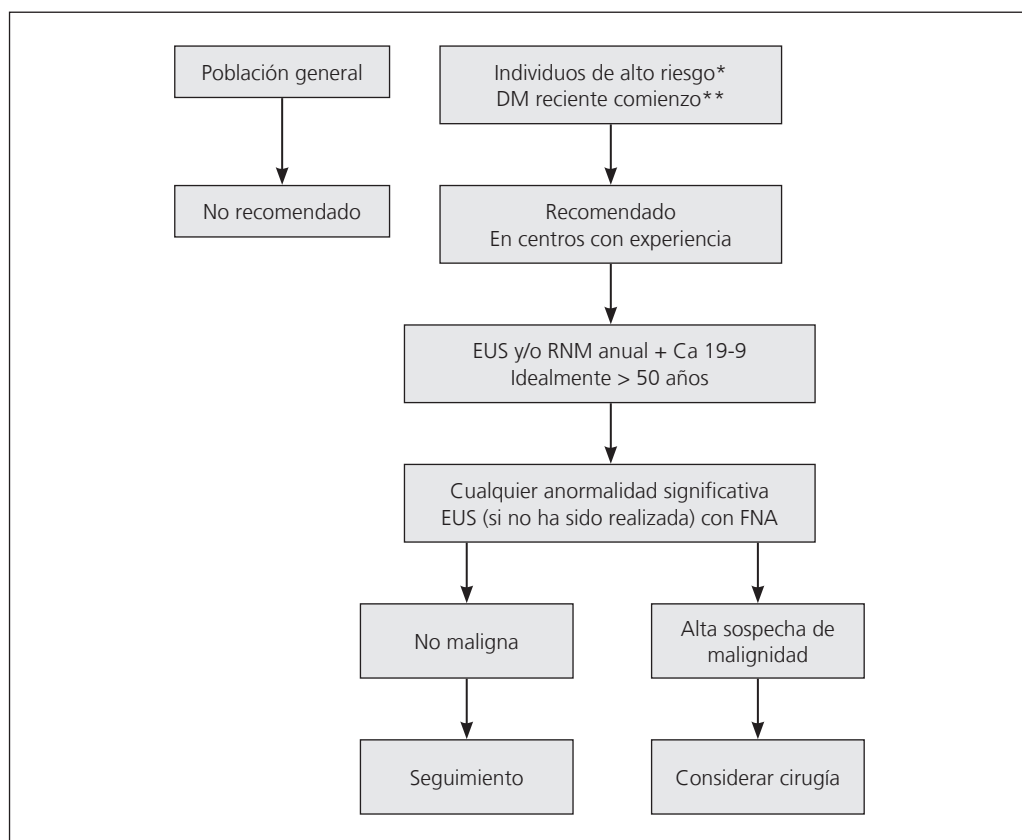


Figura 4. Algoritmo de *screening* o tamizaje de cáncer de páncreas. *Alto riesgo: Portadores de mutaciones de síndromes hereditarios asociados con un mayor riesgo de CP, específicamente SPJ, pancreatitis hereditaria o FAMMM, p16/CDKN2A/mutaciones BRCA1/BRCA2/PALB2, o pacientes con síndrome de Lynch, con al menos un familiar de primer o segundo grado con CP adenocarcinoma ductal; y en CP-familiar sin mutación conocida (más de dos miembros de la familia con CP-adenocarcinoma ductal al menos dos de primer grado). **Diabetes mellitus de reciente diagnóstico (< 2 años): > 65 años o bajo IMC premórbido < 25 kg/m² o pérdida de peso > 2 kg; y sin historia familiar de DM, dedicar especial atención clínica y considerar tamizaje. Al menos realizar una ecografía de abdomen.

cambiables. Considerar que la EUS ha probado ser particularmente más sensible para la detección de lesiones sólidas pequeñas (< 20 mm) respecto a la RNM, que ha probado ser particularmente más sensible para la detección de lesiones quísticas pequeñas (> 10 mm). Idealmente la EUS lineal es la modalidad índice preferida y la RNM para el seguimiento en casos donde la evaluación inicial con EUS no haya evidenciado ningún hallazgo significativo.

El TC es aún más ampliamente disponible y continúa jugando algún rol en el proceso de tamizaje; sin embargo, se debe considerar que es menos sensible que la RNM e implica exposición a radiación. Los niveles de CA19-9 podrían ser utilizados como complementarios a otros métodos de tamizaje y podrían ser útiles cuando son altos en la presencia de una sospecha de CP, pero su rendimiento es bajo. Debido a que la calidad de los datos de estas recomendaciones es considerada por muchos expertos como baja y aún en desarrollo, y la toma de decisiones complejas surge con la identificación de posibles lesiones, los pacientes deben ser derivados a equipos multidisciplinarios en centros de alto volumen y experiencia en patología pancreática, idealmente dentro del contexto de protocolos de investigación, para ser adecuadamente aconsejados y tratados.

Por todo lo anterior, es crucial para el futuro del tamizaje de CP identificar biomarcadores, idealmente no invasivos (sangre, orina), que puedan reconocer lesiones precursoras en individuos aparentemente normales. Por otra parte, la asociación de estos biomarcadores a los estudios de imágenes sería otra clave importante en permitir la detección temprana de estas lesiones precursoras, para tratarlas adecuadamente y a tiempo, y definitivamente modificar el mal pronóstico de CP que afecta a todo el mundo.

Referencias

- 1.- Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1039-49.
- 2.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
- 3.- Illic M, Illic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(44):9694-705.
- 4.- Das KK, Early D. Pancreatic Cancer Screening. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(4):562-75.
- 5.- Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.
- 6.- Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs CS, Lacroix A, McWilliams RR, Steplowski E, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010;127:1421-8.
- 7.- Korc M, Jeon CY, Eddekaoui M, Pandolfi SJ, Petrov MS. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):529-36.
- 8.- Lee JH, Kim SA, Park HY, Lee KH, Lee KT, Lee JK, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):e58-61.
- 9.- Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):423-33.
- 10.- Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62:339-47.
- 11.- Brune KA, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins MG, Hruban RH, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):119-26.
- 12.- Grant RC, Selander I, Connor AA, Selvarajah S, Borgida A, Briollais L, et al. Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *YGAST*. 2015;148:556-64.
- 13.- Petersen GM. Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2016;43:548-53.
- 14.- Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high risk individuals. *Gastroenterology*. 2012;142:796-804.
- 15.- Shin EJ, Topazian M, Goggins MG, Syngal S, Saltzman JR, Lee JH, et al. Linear-array EUS improves detection of pancreatic lesions in high-risk individuals: a randomized tandem study. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:812-8.
- 16.- Harinck F, Konings IC, Kluij I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut*. 2016;65:1505-13.
- 17.- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223-62.
- 18.- Harinck F, Konings IC, Kluij I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al; Dutch research group on pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut*. 2016;65(9):1505-13.
- 19.- DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, Thaiudom S, Lanke G, Chakinala RC, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc*. 2018 Jan 5. pii: S0016-5107(18)30005-1. [Epub ahead of print].
- 20.- Moutinho-Ribeiro P, Coelho R, Giovannini M, Macedo G. Pancreatic cancer screening: Still a delusion? *Pancreatol*. 2017;17(5):754-65.

Cáncer de páncreas: criterios de operabilidad. Cirugía paliativa o curativa

Sergio Pacheco Santibáñez y Nicolás Jarufe Cassis

La incidencia del cáncer de páncreas oscila entre 8 a 12 por 100.000 personas al año. La edad promedio de presentación es de 65 años. A nivel mundial, el cáncer de páncreas ocupa el 8° lugar en muertes por cáncer, con una sobrevida menor a 20% a 1 año.

Respecto a la clasificación anatómohistológica, el páncreas se compone de tejido endocrino y exocrino, y cada uno puede dar origen a una neoplasia. De la totalidad de cánceres de páncreas el 95% es de origen exocrino. Con respecto a su ubicación anatómica, el 75% de los cánceres se producen en la cabeza y/o cuello del páncreas, 15-20% en el cuerpo y 5-10% en la cola.

Estudio preoperatorio

Tomografía computada (TC)

La TC de abdomen y pelvis, es el estudio imagenológico más útil y el que mayor información entrega en el estudio y etapificación del cáncer de páncreas, ya que permite evaluar el tamaño, grado de invasión tumoral, compromiso de estructuras vasculares, compromiso linfonodal y metástasis a distancia, entre otras. Posee una alta sensibilidad y especificidad en lesiones > 2 cm (cercana al 100%), sin embargo, ésta disminuye a 77% en lesiones menores a 2 cm y a un 67% en lesiones < a 1,5 cm. Cuando no se observa un tumor, permite evidenciar signos indirectos como la dilatación del conducto pancreático principal y la vía biliar presente en un 70% y 60% de los casos, respectivamente. Su sensibilidad y especificidad para determinar compromiso nodal en adenopatías mayores a 1 cm es cercana a un 80% y 60%, respectivamente. Para el diagnóstico de metástasis hepáticas y peritoneales su rendimiento es variable, especialmente en ausencia de signos indirectos como ascitis o engrosamiento omental. Se describe laparoscopia positiva para carcinomatosis peritoneal en hasta un 40% de pacientes, con TC que la descartaba. Es por ello que se sugiere, en casos seleccionados, que el estudio de etapificación debería ser complementado con una laparoscopia exploradora. En el caso de lesiones hepáticas < 1 cm, éstas son mayormente benignas, reportándose malignidad hasta en un 11% de los casos.

Resonancia magnética (RM)

No es superior a la TC y la endosonografía en el estudio y etapificación, e incluso reporta una sensibilidad menor (84% vs 91%). Sin embargo, en el estudio de metástasis hepáticas sobre todo en pacientes con algún tipo de daño hepático (cirrosis, esteatosis, etc.), la RM es superior al TC en la pesquisa de metástasis pequeñas.

Tomografía de emisión de positrones (PET)

Este examen en combinación con la TC (PET/CT) permite la detección de metástasis locales y a distancia. Sin embargo, su uso para etapificación es aún controversial y se utiliza solo en casos seleccionados. La captación de la 18-fluorodesoxiglucosa se encuentra elevada en las células neoplásicas. La sensibilidad y especificidad del PET/CT es de 94% y 90% respectivamente.

Endosonografía (EUS)

Es el examen con mayor sensibilidad para la detección de lesiones pancreáticas, incluso de hasta 2-3 mm, particularmente en lesiones menores a 2 cm en las que la TC disminuye su sensibilidad. Para

etapificación, posee un rendimiento similar a la TC, sin embargo, permite una mejor evaluación del eje portomesentérico, lo que cobra relevancia en aquellos pacientes con compromiso vascular dudoso. La EUS puede complementarse con una punción de la lesión con aguja fina (FNA) de lesiones sospechosas (tumores quísticos, linfonodos) para su estudio citológico y estudio de marcadores tumorales (CEA, CA 19-9, mucina, etc.). Es muy útil también para realizar biopsias en casos “borderline” que son candidatos a tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía. Además, permite obtener diagnóstico histológico en casos considerados irresecables, descartando otras enfermedades y permitiendo planificar terapia paliativa.

Técnicas invasivas

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): La CPRE otorga una visión directa de la papila y el duodeno, además de la instrumentalización de la vía biliar. Permite obtener muestras a través de cepillado para citología, realizar estudios de contraste de vía biliar principal, conducto pancreático principal y detectar áreas de estenosis o cambios de calibre. Sin embargo, no se recomienda como herramienta diagnóstica. En pacientes con ictericia que van a neoadyuvancia o en aquellos fuera del alcance terapéutico, permite el drenaje de la vía biliar con alivio de la ictericia y prurito así como de complicaciones infecciosas para inicio de quimioterapia o como tratamiento paliativo. El rendimiento del *stent* pancreático es discutible como adyuvante en el tratamiento paliativo del dolor.

Laparoscopia diagnóstica: Como se mencionó anteriormente, en ocasiones las imágenes no permiten definir la naturaleza de lesiones secundarias pequeñas tanto hepáticas como peritoneales las que pueden ser subdiagnosticadas hasta en un 40% por la TC. La laparoscopia es una herramienta útil en estos casos, sin embargo, su habilidad para evaluar tumores localmente avanzados es limitada. El uso de ultrasonografía laparoscópica, mejora la sensibilidad en invasión vascular y detección de metástasis hepáticas. La laparoscopia diagnóstica puede modificar entre un 4% y un 40% la conducta terapéutica.

Etapificación

El cáncer de páncreas es etapificado de acuerdo a los hallazgos de la TC de abdomen y pelvis según la clasificación TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) en su 7ª Edición 2010 (Tabla 1).

Tabla 1. Etapificación del cáncer de páncreas AJCC Seventh Edition 2010

Etapas	Tumor (T)	Linfonodos regionales (N)	Metástasis (M)	Descripción
0	Tis	N0	M0	Carcinoma <i>in situ</i>
IA	T1	N0	M0	Limitado al páncreas ≤ 2 cm
IB	T2	N0	M0	Limitado al páncreas > 2 cm
IIA	T3	N0	M0	Extensión extrapancreática sin compromiso arterial
IIB	T1,T2,T3	N1	M0	Con metástasis a linfonodos regionales
III	T4	Cualquier N	M0	Compromete el tronco celíaco, sus ramas o la AMS
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Metástasis a distancia

AMS = arteria mesentérica superior. Tis = tumor *in situ*.

Clásicamente el TNM es definido como: tamaño tumoral, compromiso nodal y metástasis a distancia, respectivamente. Dependiendo de lo anterior son clasificados en etapas, las que se encuentran en directa relación con la resecabilidad del tumor. Los pacientes pueden tener una enfermedad localizada (Etapa I y II) y ser susceptibles de resección, una enfermedad localmente avanzada (Etapa III) o metastásica (Etapa IV). Respecto a los tumores localmente avanzados, existe un subgrupo que pueden ser susceptibles de resección siempre y cuando cumplan ciertas condiciones que serán mencionadas más adelante y posterior al uso de quimio o quimiorradioterapia neoadyuvante (*borderline*).

Tratamiento y pronóstico

Cirugía

El objetivo del estudio preoperatorio es clasificar a los pacientes en 3 grupos: *resecables*, *localmente avanzados/borderline* e *irresecables*.

La resección quirúrgica constituye actualmente la única terapia curativa para el cáncer de páncreas. Sin embargo, solo un 20-30% de los pacientes son resecables al momento del diagnóstico. El abordaje dependerá de la localización del tumor y de su extensión. Los tumores que comprometen la cabeza y hacia la derecha del eje mesentérico son resecados mediante una pancreatoduodenectomía, con o sin preservación de píloro. Los tumores ubicados a la izquierda del eje mesentérico son resecados mediante una pancreatectomía córpore-caudal con o sin preservación esplénica. En casos de compromiso multifocal del parénquima (por ejemplo, cánceres simultáneos en cabeza y cuerpo del páncreas) se opta por una pancreatectomía total.

Las indicaciones de resección se han extendido en el último tiempo. Actualmente, el compromiso venoso mesentérico o portal no constituye una contraindicación para la resección. Esto puede ser llevado a cabo siempre y cuando se logre una resección R0 (márgenes micro y macroscópico negativos) y sea técnicamente posible. La posterior reconstrucción se logra utilizando prótesis vascular o injerto venoso. Con respecto a aquellos con compromiso arterial se ha definido una categoría denominada *borderline*. Estos son tumores que tienen un compromiso arterial limitado:

- Compromiso menor a 180° de la arteria mesentérica superior, el tronco celiaco y la arteria hepática común.
- Compromiso mayor a 180° en un segmento corto de la arteria hepática común.

Se ha demostrado que en este tipo de tumores, luego de ser sometidos a quimiorradioterapia, hasta un 30% presenta regresión del compromiso arterial, lo que permite su resección quirúrgica (Figura 1). Sin embargo, un porcentaje variable de ellos no responde o incluso progresa. Finalmente, no existen estudios que demuestren beneficio en sobrevida de la resección arterial, incluso siendo ésta R0.

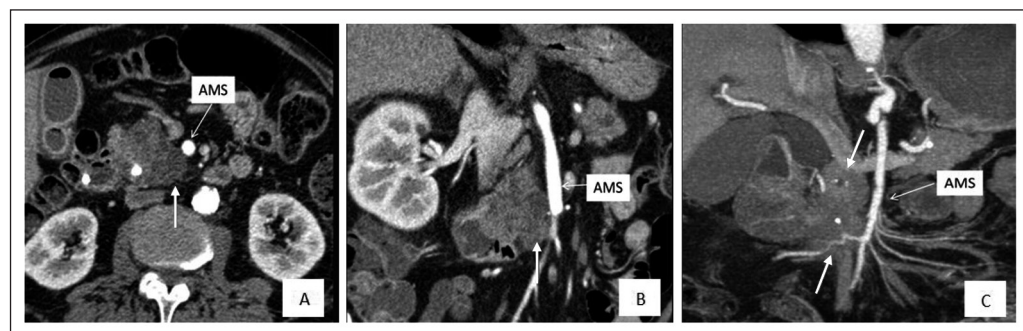


Figura 1. Cáncer del proceso uncinado del páncreas (A); corte coronal de TC que muestra compromiso de AMS (B); mismo tumor tras tres meses de quimiorradioterapia, que muestra regresión del compromiso arterial (C). AMS: Arteria mesentérica superior.

Técnica quirúrgica

Operación de Whipple: Utilizada en tumores a derecha del eje porto-mesentérico: cabeza de páncreas y proceso uncinado. Corresponde a una pancreatoduodenectomía con o sin antrectomía. Los órganos resecados durante el procedimiento son: el antro gástrico, vesícula biliar, vía biliar distal, cabeza de páncreas y la totalidad del duodeno. La reconstrucción consiste en: una pancreato-yeyuno o pancreato-gastro anastomosis, hepático-yeyuno anastomosis y una gastro-yeyuno anastomosis, todas estas mediante un asa única de yeyuno (asa de Child) o en Y de Roux. Actualmente existen variaciones al procedimiento como la preservación del píloro (procedimiento de *Longmire*). La morbilidad y mortalidad perioperatoria es variable, oscila entre un 20-40% y un 2-5% respectivamente (Figura 2).

Pancreatectomía distal: Procedimiento de elección en tumores ubicados a la izquierda del eje mesentérico. La preservación del bazo es recomendada en lesiones benignas o malignas de bajo grado. En adenocarcinoma, la esplenectomía en bloque es la conducta más utilizada con el fin de extraer la totalidad de los ganglios potencialmente comprometidos. La principal complicación de este procedimiento es la fístula pancreática del muñón que puede ocurrir entre un 10 a 40% de los casos.

Pancreatectomía total: Utilizada en pacientes con lesiones multifocales o IPMN de rama principal, malignizados o no, que comprometan la totalidad del conducto pancreático. Este procedimiento está asociado a una importante morbilidad metabólica destacando la diabetes de difícil manejo asociada a importantes episodios de hipoglicemia. La pérdida de la función exocrina del páncreas produce esteatorrea persistente y requiere tratamiento permanente con enzimas pancreáticas orales. Debido a lo anterior debe ser indicada en casos muy seleccionados.

Resultados de la cirugía

La cirugía R0 por sí sola otorga una sobrevida global cercana al 17% a 5 años y 9% a 10 años. Es por ello que el tratamiento adyuvante es una necesidad para mejorar la sobrevida posterior a la cirugía, la que aumenta hasta un 25-30% a 5 años. En tumores *borderline* con quimioterapia pre-operatoria y que luego son resecados, la sobrevida es cercana a los tumores no *borderline*. Los factores predictores de sobrevida a largo plazo son: tumores menores a 3 cm de diámetro, linfo-

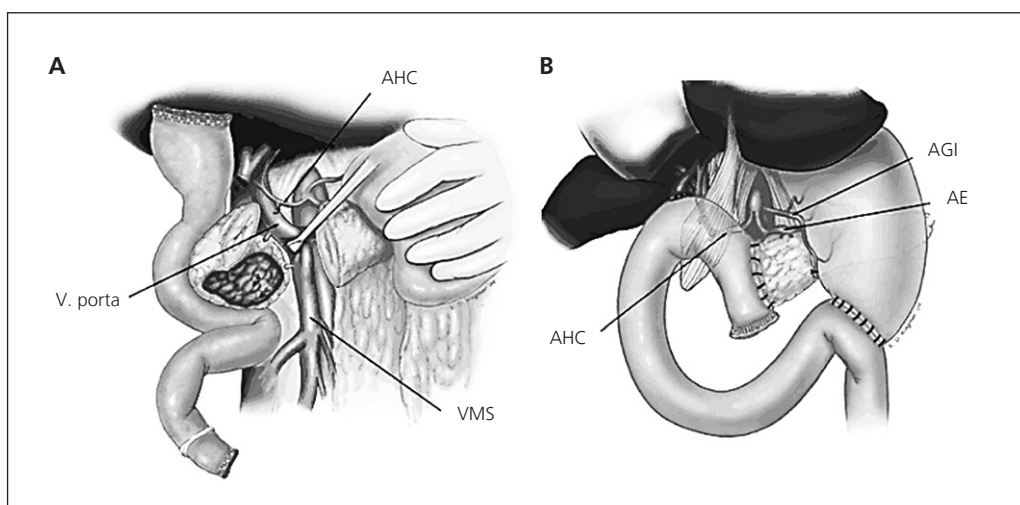


Figura 2. Pancreatoduodenectomía sin preservación de píloro, etapa resectiva (A) y reconstructiva (B). AHC: Arteria hepática común, VMS: Vena mesentérica superior, AE: Arteria esplénica, AGI: Arteria gástrica izquierda.

nodos sin compromiso neoplásico y márgenes negativos. Los factores que se asocian a recurrencia postoperatoria y baja sobrevida son: la diseminación linfática, el tamaño tumoral mayor a 2,5 cm y la invasión vascular.

Terapia adyuvante

Debido al riesgo de recurrencia o de persistencia de enfermedad incluso posterior a una cirugía R0, la adyuvancia surge como un intento por prolongar la sobrevida. El uso de quimioterapia o quimiorradioterapia en estos pacientes ha demostrado una mejoría de la sobrevida global y libre de enfermedad en comparación a solo cirugía. La quimioterapia consiste en el uso de análogos de pirimidinas como el 5-Fluoracilo y de análogos de nucleósidos como la gemcitabina. El uso de radioterapia asociada es controversial, ya que estudios europeos han demostrado una menor sobrevida que los grupos tratados solo con quimioterapia. Los resultados a largo plazo demuestran una mediana de sobrevida de 20-23 meses y de 22-29% a 5 años (independiente del fármaco y dosis de radiación recibida).

Terapia neoadyuvante y tumores borderline

Existe un subgrupo de tumores localmente avanzados que dadas sus características (*borderline*) se benefician del uso de quimio o quimiorradioterapia preoperatoria a fin de evaluar su respuesta y eventual resección. Esto ha permitido que entre un 30-60% de estos pacientes que anteriormente eran considerados como irresecables, logren llegar a la cirugía y a la adyuvancia, con medianas de sobrevida cercanas a los 30 meses. Respecto al uso de quimio o quimiorradioterapia en pacientes con tumores resecables previo a la cirugía (neoadyuvancia), los resultados son prometedores y derivan fundamentalmente de estudios de fase III. El uso de esta estrategia de tratamiento se basa en: el bajo porcentaje de pacientes que logra llegar y completar la terapia adyuvante (debido a complicaciones quirúrgicas, nutricionales, mala tolerancia, etc.), el tratamiento de micrometástasis previo a la cirugía lo que aumentaría la posibilidad de R0, la autoselección de pacientes con tumores más agresivos y biológicamente distintos que no responden y progresan durante el período de neoadyuvancia, la mejor llegada de la terapia a un tumor que se encuentra íntegro y bien irrigado. Diversos estudios iniciales han demostrado mayor porcentaje de resecabilidad, R0 y mediana de sobrevida (33 meses) en pacientes sometidos a terapia neoadyuvante.

Enfermedad irresecable: tratamiento paliativo

El objetivo en este tipo de pacientes es otorgar un adecuado manejo sintomático de la ictericia, la obstrucción gastroduodenal y el dolor. Actualmente, existen alternativas endoscópicas y percutáneas para lograr esto con el uso de prótesis de larga duración (metálicas) tanto en la vía biliar como en el duodeno. Cerca de un 30% de los pacientes con obstrucción biliar van a desarrollar obstrucción duodenal dentro de los próximos 6 meses por lo que cualquier procedimiento paliativo debe considerar desobstrucción o derivación del estómago y/o duodeno. Sin embargo, en ocasiones esto no es posible por lo que se debe recurrir a la paliación quirúrgica que consiste en una anastomosis bilio-digestiva asociada a una gastroyeyuno-anastomosis. Además, es conveniente realizar una alcoholización del plexo celiaco, que ha demostrado mejorar significativamente la calidad de vida disminuyendo el consumo de analgésicos narcóticos. Adicionalmente, la paliación permite que el paciente pueda encontrarse en condiciones para acceder a quimio o quimiorradioterapia paliativa. La ablación del plexo celiaco también es posible de realizar con técnicas percutáneas y últimamente por endosonografía con buenos resultados en términos de efectividad del alivio del dolor.

La quimioterapia paliativa ha demostrado beneficios en estos pacientes, mejorando la sobrevida global hasta en una mediana de 10-12 meses. Se utilizan esquemas basados en análogos de pirimidinas como el 5-Fluoracilo (5-FU), análogos de nucleósidos como la gemcitabina y platinos como el oxaliplatino. Este último, en combinación con el 5-FU (FOLFIRINOX), ha demostrado mejores resultados en sobrevida que esquemas que utilizan monodrogas.

Referencias

- 1.- Evans DB, Erickson BA, Ritch P. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and the importance of multimodality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2803-5.
- 2.- Jarnagin WR, editor. *Blumgart's Surgery of The Liver, Biliary Tract and Pancreas* 5th Edition. Saunders; 2012.
- 3.- Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM. Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1316-26.
- 4.- Ammori JB, Choong K, Hardacre JM. Surgical Therapy for Pancreatic and Periampullary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1271-86.
- 5.- Denbo JW, Fleming JB. Definition and Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1337-50.
- 6.- Martin RCG. Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1371-89.
- 7.- Kim SM, Eads JR. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic and Periampullary Cancer. *Surg Clin North Am*. 2016;96(6):1287-300.

Sección 8

CLASIFICACIONES- ALGORITMOS

Clasificaciones, puntajes y algoritmos útiles en la práctica clínica

Rocío Sedano Muñoz

I. Pancreatitis aguda

1a. Clasificación de Atlanta, grados de severidad

Pancreatitis aguda leve
- Sin falla de órgano
- Sin complicaciones locales ni sistémicas asociadas
Pancreatitis aguda moderadamente severa
- Falla de órgano que resuelve en menos de 48 horas (falla de órgano transitoria) y/o
- Complicaciones locales o sistémicas (estéril o infectada) sin presencia de falla de órgano
Pancreatitis aguda severa
- Falla de órgano único o múltiple persistente (> 48 horas)

1b. Score de BISAP (Beside Index for Severity in Acute Pancreatitis)

(BUN, Impaired conscience, SIRS, Age, Pleural effusion)

Medido en primeras 24 horas de ingreso

1. Nitrógeno ureico > 25 mg/dL	1 punto
2. Alteración de conciencia con escala de coma de Glasgow < 15	1 punto
3. Evidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	1 punto
4. Edad < 60 años	1 punto
5. Imágenes que demuestren derrame pleural	1 punto
Puntaje: 0 a 2: Baja mortalidad (2%)	
3 a 5: Alta mortalidad (> 15%)	

1c. Índice de severidad por TAC (score de Balthazar)

Grado	Características	Puntaje
A	Páncreas normal	0
B	Aumento focal o difuso del páncreas, contorno irregular, realce no homogéneo con inflamación peripancreática	1
C	Inflamación peripancreática con anomalías pancreáticas	2
D	Colecciones líquidas intra o extrapancreáticas	3
E	Dos o más colecciones mal definidas en retroperitoneo o páncreas	4

Porcentaje de necrosis	Puntaje
0%	0
< 33%	2
33-50%	4
> 50%	6

Puntaje total 0-10

➤ 6 predictor de alta morbilidad.

Id. Score EPIC

Signos de inflamación extrapancreática	Puntos
Derrame pleural	
Nada	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Ascitis en alguna de estas localizaciones (perihepática, periesplénica, interasas, pélvica)	
Nada	0
1 localización	1
Más de 1 localización	2
Inflamación retroperitoneal	
Nada	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Inflamación del mesenterio	
Presente	0
Ausente	1

Score > 3 es predictor de falla orgánica.

Ie. Score de MARSHALL modificado

Criterios de gravedad basados en presencia de disfunción de órganos asociados.

Sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	> 400	301-400	201-300	101-200	< 101
Renal (Creatinina mg/dL)	< 1,5	1,5-1,9	2-3,5	> 3,5	> 5
Cardiovascular (PAS mmHg)	> 90	< 90 responde a volumen	< 90 no responde a volumen	< 90 más $\text{pH} < 7,3$	< 90 más $\text{pH} < 7,2$

II. Pancreatitis crónica**Ila. Causas**

Clasificación TIGAR-O
Tóxico-metabólico: Alcohol, tabaco, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hiperlipidemia, enfermedad renal crónica
Idiopático: Presentación precoz, presentación tardía, pancreatitis tropical
Genético: Mutaciones CFTR/SPINK1/PRSS1, déficit $\alpha 1$ antitripsina
Autoinmune: Enfermedad relacionada con IgG4, asociada con CEP, Sjögren, CBP, diabetes tipo 1
Recurrente: pancreatitis aguda
Obstrutivo: Cáncer, obstrucción ductal, páncreas divisum, litiasis

Ilb. Factores de riesgo

Clasificación de M-ANNHEIM de factores de riesgo múltiples en pancreatitis crónica

M	Múltiples factores de riesgo de pancreatitis
A	Alcohol <ul style="list-style-type: none"> - Consumo excesivo (> 80 g/día) - Consumo aumentado (20-80 g/día) - Consumo moderado (< 20 g/día)
N	Nicotina (Consumo por paquetes/año)
N	Nutricional <ul style="list-style-type: none"> - Nutrición (por ej. proporción hipercalórica de grasa y proteína) - Hiperlipidemia
H	Hereditario <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis hereditaria (definida por Whitcomb) - Pancreatitis familiar (definida por Whitcomb) - Pancreatitis idiopática de inicio precoz - Pancreatitis idiopática de inicio tardío - Pancreatitis tropical (posibles mutaciones en genes PRSS1, CFTR, SPINK1)
E	Ducto Eferente <ul style="list-style-type: none"> - Páncreas divisum - Páncreas anular o anomalías congénitas del páncreas - Obstrucción ducto pancreático (por ej. tumoral) - Cicatrices ducto pancreático postraumáticas - Disfunción esfínter de Oddi
I	Inmunológico <ul style="list-style-type: none"> - Pancreatitis autoinmune - Pancreatitis crónica asociada a síndrome de Sjögren - Pancreatitis crónica asociada a enfermedad inflamatoria intestinal - Pancreatitis crónica con enfermedades autoinmunes (por ej. colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria)
M	Misceláneos y trastornos metabólicos raros <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia e hipertiroidismo - Enfermedad renal crónica - Drogas - Toxinas

Ilc. Criterios diagnósticos de M-ANNHEIM para pancreatitis crónica

<p>El diagnóstico de pancreatitis crónica requiere la historia clínica característica (pancreatitis recurrente o dolor abdominal, exceptuando pancreatitis primaria indolora)</p>
<p>Pancreatitis crónica definitiva: Establecida por 1 o más de los siguientes criterios adicionales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calcificaciones pancreáticas 2. Lesiones ductales moderadas o marcadas (según clasificación de Cambridge) 3. Insuficiencia exocrina marcada y persistente definida por esteatorrea que responde a suplementación con enzimas 4. Histología típica en una muestra adecuada

Pancreatitis crónica probable: Establecida por 1 o más de los siguientes criterios adicionales:

1. Alteraciones ductales leves (acorde a clasificación de Cambridge)
2. Pseudoquistes persistentes o recurrentes
3. Test de función pancreática exocrina patológico (test de elastasa fecal, test de secretina, test de secretina-pancreozimina)
4. Insuficiencia endocrina (por ej. test de tolerancia glucosa alterado)

Pancreatitis crónica *borderline*: Establecida y definida por historia clínica típica de la enfermedad, pero sin cumplir ningún criterio adicional requerido para pancreatitis crónica definitiva ni probable. Esta forma también se ha definido como un primer episodio de pancreatitis aguda con o sin historia familiar de enfermedad pancreática (por ej. Familiares con pancreatitis aguda o cáncer de páncreas) o presencia de factores de riesgo de M-ANNHEIM

Pancreatitis asociada al consumo de alcohol: Requiere en forma adicional a lo ya mencionado en cualquiera de las 3 categorías previas, una de las siguientes características:

- Historia de consumo excesivo de alcohol (> 80 g/día por algunos años en hombre, menores cantidades en la mujer)
- Historia de consumo aumentado de alcohol (20-80 g/día por algunos años)
- Historia de ingesta moderada de alcohol (< 20 g/día por algunos años)

IIc. Grado severidad

A) Morfología - score de Cambridge

Score	Clase de Cambridge	Hallazgos al ERCP	Hallazgos al ultrasonido (US) o tomografía axial computada (TAC)
Score 1	0	Sin hallazgos patológicos	Sin hallazgos patológicos
Score 2	0	< 3 ramas anormales	1 hallazgo patológico: <ul style="list-style-type: none"> - Ducto pancreático principal diámetro 2-4 mm - Glándula aumentada de tamaño 1 a 2 veces lo normal
Score 3	I	3 o más ramas anormales	≥ 2 hallazgos patológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Cavidad < 10 mm - Irregularidad ductal - Necrosis focal aguda - Heterogeneidad parenquimatosa - Aumento ecogenicidad pared ductal - Contorno irregular de cabeza o cuerpo pancreático
Score 4	II	> 3 ramas anormales y rama principal anormal	Igual a score 3
Score 5	III	Todo lo anterior y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Cavidad > 10 mm - Defectos de llene intraductal - Obstrucción ductal (estenosis) - Dilatación o irregularidad ductal 	Todo lo anterior y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Cavidad > 10 mm - Defectos de llene intraductal - Obstrucción ductal (estenosis) - Dilatación o irregularidad ductal - Cálculo y/o calcificación pancreática - Invasión de órgano contiguo

B) Score de Cambridge modificado

Severidad	Hallazgos ERCP	Hallazgos US o TAC
Normal	Sin anormalidades de ramas secundarias	Tamaño y forma glandular normal, parénquima homogéneo
Confundente	Ducto pancreático principal normal	Uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - < 3 ramas secundarias anormales - ducto pancreático principal 2-4 mm - glándula aumentada 2 veces tamaño normal - parénquima heterogéneo
Leve	Ducto pancreático principal normal	Dos o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - > 3 ramas secundarias anormales - ducto pancreático principal 2-4 mm - pequeño aumento de tamaño glandular - parénquima heterogéneo
Moderado	Cambios ducto pancreático principal Cambios ramas secundarias	<ul style="list-style-type: none"> - Quistes pequeños < 10 mm - Irregularidad ducto pancreático principal - Pancreatitis aguda focal (< 1/3 glándula) - Realce o ecogenicidad aumentada en paredes de ducto pancreático principal - Contorno glandular irregular
Severo	Cualquiera de los cambios antes mencionados con 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Cavidad > 10 mm - Defectos de llene intraductal - Cálculo - Obstrucción o estenosis ducto pancreático principal invasión de órgano contiguo 	

IId. Pronóstico

Score pronóstico de pancreatitis crónica (COPPS)

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Dolor (EVA 1-10), día más intenso en los últimos 7 días	0-2	3-6	7-10
HbA1c (%)	> 6,0	5,5-6,0	< 5,5
PCR (mg/l)	< 3,1	3,1-20	> 20
IMC (Kg/m ²)	> 25	18-25	> 18
Recuento plaquetario (Gpt/l)	150-400	100-150	< 100, > 400
	COPPS A = 5-6 puntos	COPPS B = 7-9 puntos	COPPS C = 10-15 puntos

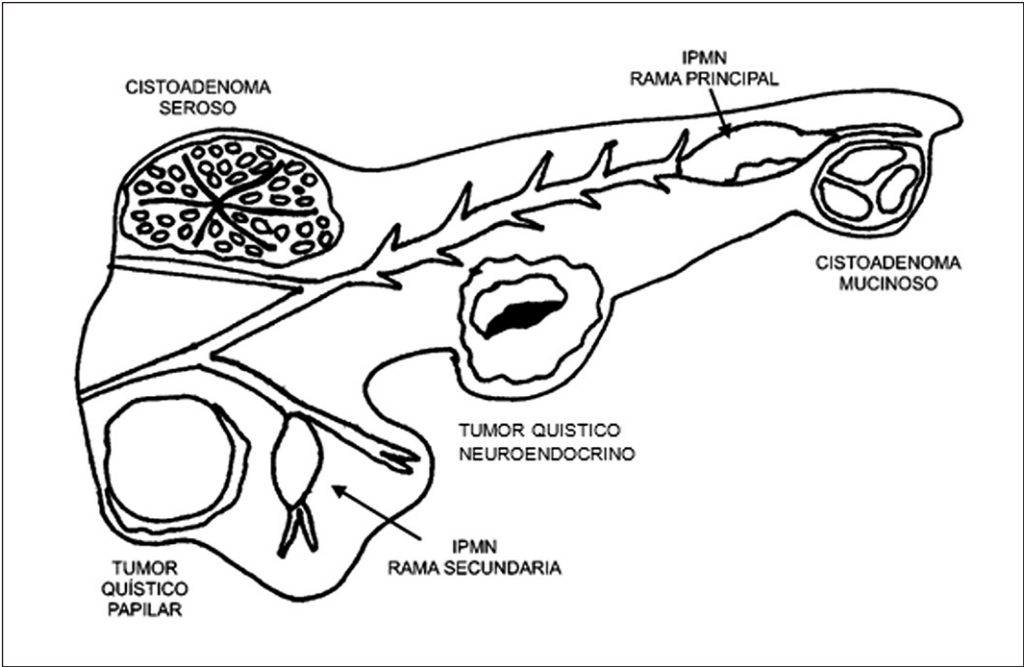
III. Pancreatitis autoinmune

Características clínico patológicas PAI tipo I y tipo II

	PAI TIPO I	PAI TIPO II
Distribución geográfica	Asia > EE. UU., Europa	Europa > EE. UU. > Asia
Edad	60-70 años	20-40 años
Sexo	Hombres >> Mujeres	Hombres = Mujeres
Síntomas	Ictericia, dolor abdominal	Ictericia, dolor abdominal
Serología	IgG4, IgG, autoanticuerpos	En general negativos
Imágenes pancreáticas	Aumento tamaño (focal, difuso)	Aumento tamaño (focal, difuso)
Histología	Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria	Pancreatitis idiopática centroductal con lesión epitelial granulocítica
Compromiso extrapancreático	CEP, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, nefritis intersticial, etc.	EII
Respuesta terapia esteroidal	Excelente	Excelente
Recaída	Frecuente	Rara

CEP: Colangitis esclerosante primaria; EII: Enfermedades inflamatorias intestinales.

IV. Clasificación tumores pancreáticos



IVa. Clasificación OMS

<p>Primarios</p> <ul style="list-style-type: none">1. Páncreas exocrino<ul style="list-style-type: none">a. Benigno<ul style="list-style-type: none">i. Cistoadenoma serosoii. Cistoadenoma mucinosoiii. Adenoma mucinoso papilar intraductaliv. Teratoma quístico mucinosob. Potencial maligno incierto (<i>borderline</i>)<ul style="list-style-type: none">i. Tumor quístico mucinoso con moderada displasiaii. Tumor mucinoso papilar intraductal con displasia moderadaiii. Tumor sólido pseudopapilarc. Malignos<ul style="list-style-type: none">i. Adenocarcinoma ductalii. Carcinoma indiferenciado (anaplásico)iii. Cistoadenocarcinoma serosoiv. Cistoadenocarcinoma mucinoso: No invasivo/invasivov. Carcinoma mucinoso papilar intraductal: No invasivo/invasivovi. Cistoadenocarcinoma de células acinaresvii. Carcinoma sólido papilar2. Páncreas endocrino<ul style="list-style-type: none">a. Tumores quísticos neuroendocrinos funcionantes y no funcionantes
<p>Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none">1. Tumores quísticos del páncreas exocrino<ul style="list-style-type: none">a. Pseudoquisteb. Quiste congénitoc. Quiste linfoepiteliald. Quiste endometriale. Quiste parasitariof. Quiste de pared duodenal paraampularg. Quiste enterógeno

VI. Páncreas divisum

<p>Anatomía</p> <ul style="list-style-type: none">1. NORMAL: Toda la secreción pancreática sale al duodeno por papila de Vater<ul style="list-style-type: none">A. Ducto pancreático principal con ducto de SantoriniB. Ducto pancreático principal sin ducto de Santorini2. VARIANTES ANATÓMICAS: Ducto dorsal dominante que drena secreción a duodeno por papila menor<ul style="list-style-type: none">A. Ductos dorsal y ventral separadosB. Ducto dorsal sin ducto ventralC. Páncreas divisum funcional o incompleto, comunicaciones filiformes entre ductos
--

Referencias

- 1.- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis, 2012: Revision of the Atlanta Classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
- 2.- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008; 57:1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
- 3.- Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener Ö. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:151-60, doi: 10.1016/j.diii.2013.12.017.
- 4.- De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas*. 2007;34(2):185-90.
- 5.- Bhandari V, Jaipuria J, Singh M, Chawla AS. Intra-abdominal Pressure in the Early Phase os Severe Acute Pancreatitis: Canary in a Coal Mine? Results from a Rigorous Validation Protocol. *Gut Liver* 2013;7:731-8.
- 6.- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.
- 7.- Schneider A, Löhr J, Singer M. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007; 42:101-19.
- 8.- Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984;25:756-9.
- 9.- Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L, et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1544-54.

