

IX Reunión Club Español Biliopancreático

Valencia, 25-26 de noviembre de 2005

COMUNICACIONES ORALES

ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA PANCREATITIS CRÓNICA SOBRE MUESTRAS DE BIOPSIA OBTENIDA MEDIANTE PUNCIÓN (PAAF) GUIADA POR ECOENDOSCOPIA (USE)

J. Iglesias-García, I. Abdulkader, J. Lariño-Noia, J. Antúnez, J. Forteza y J.E. Domínguez-Muñoz

Servicios de Aparato Digestivo y Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Clásicamente, el diagnóstico histopatológico de la pancreatitis crónica se limita al estudio de piezas quirúrgicas. Debido a que el páncreas raramente se biopsia en el contexto de una pancreatitis crónica, el conocimiento de las características histológicas de la enfermedad en sus diferentes fases evolutivas es escaso. El objetivo del presente estudio es evaluar las características histológicas de pacientes con pancreatitis crónica en muestras obtenidas por USE-PAAF y su relación con los hallazgos ecoendoscópicos.

Pacientes y métodos: Ocho pacientes consecutivos (edad media 53 años, rango 17-81, todos varones) sometidos a USE-PAAF para estudio de masas pancreáticas en el contexto de una pancreatitis crónica fueron incluidos. La USE-PAAF fue realizada bajo sedación consciente mediante un ecoendoscopio lineal PENTAX FG-38UX, con aguja de 22G. En todos los casos se evaluaron los criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica (parenquimatosos y ductales). Se evaluaron las características histológicas de las muestras obtenidas: Presencia de acinos, epitelio ductal, presencia de tejido fibroso (colágeno) y existencia de infiltrado inflamatorio.

Resultados: Se obtuvo muestra adecuada para estudio histológico en los 8 casos. Todos mostraban infiltrado linfocitario en la muestra de biopsia. En sólo 3 casos (37,5%) la muestra incluía acinos pancreáticos, en número de 2 a 13. En los 5 casos restantes (62,5%) se observó la presencia de epitelio ductal, así como tejido fibroso cicatricial formado por colágeno. En relación con los hallazgos ecoendoscópicos, la presencia de acinos pancreáticos en la muestra de biopsia se objetivó en los casos con cambios leves-moderados de pancreatitis crónica (5 criterios ecoendoscópicos totales), mientras que las muestras de biopsia de los casos más severos (8-10 criterios totales) sólo incluían epitelio ductal con componente fibroso.

Conclusiones: La punción pancreática guiada por USE permite evaluar los cambios histológicos de la pancreatitis crónica en todas sus fases evolutivas, lo cual puede suponer un importante avance en el conocimiento de la enfermedad.

LOS CANALES DE CLORURO DEPENDIENTES DE CALCIO NO PUEDEN EXPLICAR LA SECRECIÓN DE FLUIDO ESTIMULADA POR FORSKOLINA EN CONDUCTOS PANCREÁTICOS DE RATONES CON FIBROSIS QUÍSTICA

P. Pascua, M.P. Fernández-Salazar, J.I. San Román, M.A. López, W.H. Colledge, R.M. Case, M.C. Steward y J.J. Calvo

Department of Physiology, University of Cambridge; School of Biological Sciences, University of Manchester; Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca.

La fibrosis quística (FQ) produce en humanos graves alteraciones pancreáticas, que no aparecen en ratones. Conductos pancreáticos de ratones FQ pueden secretar fluido, mediado tanto por transporte de

HCO₃⁻ como de Cl⁻ en respuesta a forskolina y carbachol. Se ha sugerido que los canales de cloruro dependientes de calcio (CACC) pueden asumir el papel del CFTR y ser responsables de la secreción de fluido en ratones FQ. Nuestro objetivo fue probar esta hipótesis, analizando el efecto de la quelación del calcio intracelular en la respuesta secretora a forskolina y KO para CFTR. La medida del calcio intracelular por microfluorimetría en conductos pancreáticos cargados con Fura-2 confirmó que la preincubación con BAPTA-AM inhibía completamente el incremento del calcio citosólico en respuesta a carbachol y que la forskolina no incrementa el calcio. La secreción de fluido se estudió en fragmentos de conductos pancreáticos, midiendo su hinchamiento por videomicroscopía. La tasa secretora de los conductos normales en respuesta a forskolina fue $244 \pm 70 \text{ pl/min/mm}^2$ y no cambiaba en conductos cargados con BAPTA (224 ± 57), pero el BAPTA inhibía completamente la secreción de fluido tras la estimulación con carbachol (desde 100 ± 26 a 19 ± 13). En conductos de ratones FQ la respuesta a forskolina alcanzaba 93 ± 13 y no cambiaba significativamente en presencia de BAPTA (62 ± 39). Sin embargo, la respuesta a carbachol (100 ± 20) se inhibió completamente con BAPTA (17 ± 25). Aunque la secreción de fluido estimulada por carbachol podría estar mediada por los CACC, estos canales no pueden explicar la secreción estimulada por forskolina en conductos de ratones FQ; podemos concluir que existen mecanismos de transporte iónico en la membrana luminal de las células ductulares pancreáticas de ratones FQ, que no son CFTR ni CACC, responsables del mantenimiento de una secreción significativa de fluido y electrolitos.

RELACIÓN DE LA OBESIDAD Y LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN LA GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA

L. Sempere, B. Lozano, J. Martínez, E. de Madaria, J. Sánchez Payá, M.J. Poveda y M. Pérez-Mateo

Unidad Pancreática, Unidad Epidemiología. Hospital General Universitario Alicante. Alicante.

Introducción: La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio, con evolución grave en pacientes con alta respuesta inflamatoria sistémica (RIS). La obesidad es un factor de riesgo de PA grave aunque se desconoce su mecanismo fisiopatológico. El tejido adiposo está involucrado en la síntesis de citoquinas, por lo que la PA en obesos podría estimular la cascada inflamatoria responsable de la gravedad.

Objetivos: Determinar la participación de la RIS en la relación entre obesidad y gravedad de la PA.

Material y métodos: Incluimos de forma prospectiva pacientes ingresados en nuestro hospital por PA. La gravedad del episodio se determinó por los criterios de Atlanta. Realizamos medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia cintura y cadera) y determinamos IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y TNF- α en sangre periférica en las primeras 48 horas de evolución. Diseñamos un grupo de controles sanos en los que se realizaron las mismas determinaciones. Definimos obesidad como IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$. Como medida de distribución de grasa utilizamos el Índice cintura-cadera (Androide ICC: > 1 varones, $> 0,85$ mujeres).

Resultados: Se recogieron 85 pacientes con PA y 40 controles. Los controles presentaron niveles IL-10 y TNF- α mayores en no obesos

($p = 0,031$; $p = 0,047$), el resto de las citoquinas no presentaron diferencias. En pacientes con PA la obesidad se asoció a episodios graves ($p = 0,047$), complicaciones locales ($p = 0,027$) y niveles elevados de IL-1, IL-1ra, IL-6 e IL-8 ($p = 0,032$; $p = 0,008$; $p = 0,027$; $p = 0,026$) aunque en el estudio estratificado por gravedad estas diferencias no fueron significativas. Los pacientes con PA y distribución de la grasa androides presentaron con mayor frecuencia episodios graves ($p = 0,021$) y niveles elevados de IL-1 e IL-8 ($p = 0,032$; $p = 0,016$) pero estas diferencias tampoco fueron significativas en el estudio estratificado por gravedad.

Conclusiones: Aunque una mayor RIS está presente en la alta incidencia de PA graves en pacientes obesos, deben existir otros factores implicados en esta cadena fisiopatológica.

EL AGONISTA DE PPAR-GAMMA (PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA) REDUCE LA SEVERIDAD DE LA PANCREATITIS AGUDA POST-CPRE

E. Folch-Puy, S. Granell y D. Closa

Dpto. de Patología Experimental, IIBB-CSIC. Barcelona.

Introducción: La pancreatitis aguda es la principal complicación asociada a las ColangioPancreatografías Retrógradas Endoscópicas (CPRE). Recientemente se ha descrito la utilidad de agonistas de PPAR-gamma en la reducción de la severidad de la pancreatitis inducida por ceruleína. El objetivo de este estudio es la evaluación de los efectos de la aplicación profiláctica del agonista de PPAR-gamma, Rosiglitazona, en un modelo experimental de pancreatitis post CPRE. **Métodos:** Se indujo una pancreatitis aguda por infusión intraductal de medio de contraste (Hexabrix-320) en ratas Wistar macho. En otro grupo experimental se administró por vía oral Rosiglitazona 1h antes de la inducción de la pancreatitis. El grupo control recibió la administración de vehículo y posteriormente se canuló el conducto pancreático sin infusión. 3 h después de la intervención, fueron obtenidas muestras de plasma y páncreas.

Resultados: La infusión del medio de contraste resultó en un incremento de los niveles de lipasa en plasma y también del edema y la actividad mieloperoxidasa, así como una intensa activación del factor nuclear kB (NFkB) en tejido pancreático. La administración de Rosiglitazona redujo parcialmente el incremento de los niveles de lipasa plasmáticos así también como el edema pancreático. En el caso de la infiltración de neutrófilos y de la activación de NFkB en páncreas, la inhibición tras la administración de Rosiglitazona fue completa.

Conclusiones: La administración profiláctica del agonista de PPAR-gamma tiene un efecto protector en la pancreatitis aguda experimental post-CPRE. El mecanismo protector se puede explicar por bloqueo de la respuesta inflamatoria mediada por NFkB.

ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE) VS.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA (CPRM) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA EN PACIENTES CON Y SIN DILATACIÓN DE LA VÍA BILIAR: RESULTADOS DEFINITIVOS DE UN ESTUDIO COMPARATIVO, PROSPECTIVO Y CIEGO

G. Fenández-Esparrach*, M. Sánchez, M. Pellisé, M. Pagès, G. Martínez, M.A. López-Boado, A. Membrillo, A. Mata, F. Feu, C. Ayuso, J. Llach, L. Fernández-Cruz, J.M. Bordas y A. Ginès
Hospital Clínic. Barcelona.

Objetivos: Comparar de forma prospectiva y ciega la utilidad de la USE y CPRM en el diagnóstico de la patología biliopancreática en pacientes con y sin dilatación de la vía biliar.

Pacientes y métodos: Desde marzo 2001 hasta junio 2004 se incluyeron de forma prospectiva los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios: 1) dilatación del coledoco sin causa objetivada en la ecografía abdominal (EA) (Grupo I; $n = 74$) y 2) sospecha de coledocolitiasis (fiebre y dolor abdominal con alteración de las pruebas hepáticas o pancreatitis aguda de probable origen biliar) con una vía biliar no dilatada en la EA (Grupo II; $n = 82$). Los pacientes con antecedentes de claustrofobia y los portadores de marcapasos o gastroenteroanastomosis se excluyeron. El orden de reali-

zación de la USE y la CPRM se decidió de forma aleatorizada (con un tiempo máximo entre las dos de 24 horas) siendo los exploradores ciegos a los resultados de la otra prueba. Como patrón oro se utilizó la CPRE ($n = 86$), cirugía con/sin colangiografía intraoperatoria ($n = 23$) o seguimiento clínico ($n = 26$).

Resultados: De los 156 pacientes incluidos inicialmente (69 H/87 M, edad media 68 + 15) se excluyeron 21 por no disponer del patrón oro ($n = 8$), USE ($n = 6$) o CPRM ($n = 7$). Por tanto, un total de 63 y 72 pacientes fueron evaluados en los Grupos I y II, respectivamente. El tiempo medio entre la USE/CPRM y la CPRE o cirugía fue de 11 + 13 y 31 + 32 días, respectivamente, y el tiempo medio de seguimiento fue de 5,8+3,9 meses. El diagnóstico final fue: coledocolitiasis (Grupo I/II: $n = 31/30$), cáncer de páncreas (Grupo I/II: $n = 14/2$), colelitiasis sense coledocolitiasis (Grupo I/II: $n = 2/5$), cáncer biliar (Grupo I/II: $n = 5/3$), ampuloma (Grupo I/II: $n = 3/0$), otros (Grupo I/II: $n = 2/0$) y ausencia de patología (Grupo I/II: $n = 6/32$). La concordancia entre las dos pruebas, medida con un test de kappa, fue del 84% en el Grupo I y 72% en el Grupo II ($p < 0,05$ en los dos casos). No hubo diferencias significativas entre los valores de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión diagnóstica de la USE y CPRM (ver tabla):

| | Se | E | Grupo I | | | Grupo II | | | | |
|------|------|-----|---------|------|-----------|----------|-----|-----|-----|-----------|
| | | | VPP | VPN | Precisión | Se | E | VPP | VPN | Precisión |
| USE | 100% | 62% | 95% | 100% | 95% | 91% | 78% | 80% | 91% | 85% |
| CPRM | 93% | 87% | 98% | 64% | 92% | 86% | 92% | 91% | 89% | 90% |

Conclusiones: USE y CPRM son igual de eficaces en el diagnóstico de la patología biliopancreática en los pacientes con y sin dilatación de la vía biliar extrahepática.

LA ESFINTEROTOMÍA ENDOSCÓPICA ES EL MÉTODO PREFERIDO EN LA PRÁCTICA PARA PREVENIR LA RECIDIVA DE LA PANCREATITIS AGUDA BILIAR (PAB)

H. Núñez Rodríguez, L. Mata Román, M. Pérez-Miranda, F. Pons Renedo, E. Saracibar Serrador, F. García Pajares, M.L. Goyeneche y A. Caro-Patón
Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Introducción: No se disponen de muchos datos sobre el uso relativo de los diversos métodos existentes para la profilaxis de la recidiva de la PAB.

Objetivo: Describir la conducta terapéutica en la profilaxis de la recidiva de la PAB. Analizar las variables que influyen en la elección de uno u otro método.

Pacientes y métodos: Se revisaron las 103 historias disponibles de 110 pacientes ingresados por PA en 12 meses desde diciembre 2003. Hubo 35 PAs no biliares (etiologías: 15 alcohol; 12 idiopáticas; 4 fármacos/metabólicas; 3 postCPRE; 1 neoplasia); y 68 biliares (varones/mujeres: 33/45; edad media: 72 años; rango: 21-97; diagnóstico: ecografía 59 y bioquímica aislada 9; 6 colecistectomizados). Se evaluaron el tipo de tratamiento electivo (Colecistectomía CCx, Esfinterotomía Endoscópica EE, o ninguno), su demora y la incidencia de recidivas tanto de PA como de otros síntomas.

Resultados: Se indicó CPRE en el 69,1% (47/68), realizando EE en 45 (2 fallidas). La EE se practicó en el mismo ingreso. No hubo complicaciones post-CPRE. Se hizo CCx en el 25,8% (16/62) de los pacientes con vesícula (mediana de edad 70,5 años; promedio ASA 2,5) una mediana de 19 semanas (rango: 2-31) tras el alta. De los 46 restantes, 32 no se remitieron o tuvieron contraindicaciones para la CCx (mediana de edad 82,5 años; promedio ASA 3,2, $p < 0,05$), 5 están en lista de espera, y de 9 no hay datos. En 13/68 pacientes (19,11%) no se llevó a cabo ningún tratamiento tras el primer episodio de PA. Con un seguimiento medio de 12,2 meses (rango 6-18), 8 pacientes presentaron recidivas. En 3 casos ya tratados (37,5%) se hallaron etiologías alternativas (2 neoplasias, 1 hiperparatiroidismo). De las 5 recidivas biliares, hubo 2 colecistectomizados y sólo uno con EE previa (tasa de recidiva EE vs. no EE = 2,2% vs. 17,3%, $p < 0,05$); en estos 5 pacientes se practicaron 4 CPREs con EE, 1 CCx y ningún tratamiento en una colecistectomizada. Hubo 3 ingresos por colecistitis/cólico biliar, 2/13 sin EE y 1/45 con EE.

Conclusiones: La EE es el primer método empleado en nuestro medio en la profilaxis de la recidiva de la PAB, elegido en 7 de los casos. Por la colecistectomía se opta en 7 de las ocasiones. En 1/5 de los pacientes no se aplica ningún tratamiento profiláctico. Este patrón se da tanto en el primer episodio de PAB como en los recidivantes. Las recidivas ocurren fundamentalmente en el grupo no tratado y obligan a plantearse de nuevo el diagnóstico etiológico. Son necesarios datos comparativos de otras series para poder extrapolar a un contexto más general nuestros hallazgos.

UTILIDAD DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA EN EL ESTADÍAJE PREOPERATORIO DE TUMORES MALIGNOS DE PÁNCREAS Y ÁREA PERIAMPULAR

A. CarrIÓN*, C. Navarro, J.R. Aparicio**, J. Martínez**, A. Payá***, V. Martí-Palanca y F. Lluís

*Cirugía General y Digestiva, **Digestivo, y ***Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante.*

La ultrasonografía endoscópica (USE) se ha incorporado al manejo diagnóstico de los tumores de páncreas y área periampular. Su aportación se basa en la cercanía del transductor respecto al tumor, a los grandes vasos y a las adenopatías peritumorales. El Objetivo del presente trabajo ha sido comparar los hallazgos de la USE con los datos obtenidos en el examen anatomo-patológico de los especímenes obtenidos tras la resección quirúrgica.

Material y métodos: Se empleó un ecoendoscopio radial Olympus UM160 (frecuencia de 5, 7,5, 12, y 20 MHz). Al no disponer del transductor lineal, no se efectuó punción dirigida por USE. En los últimos 18 meses, hemos resecado 15 tumores de páncreas y área periampular (10 adenocarcinomas de páncreas, 3 ampulomas, 1 co-angiocarcinoma y 1 adenocarcinoma de duodeno). En todos los pacientes, se efectuó una duodenopancreatectomía cefálica. El patólogo desconocía los datos de imagen. La serie incluye 9 hombres y 6 mujeres, entre 35 y 82 años. Se evaluó localización y tamaño tumoral, su relación con vena mesentérica-porta, y presencia de adenopatías patológicas.

Resultados: En 14 casos, la USE visualizó el tumor y en uno lo sospechó por la existencia de estenosis duodenal y dilatación de la vía biliar. El valor medio del diámetro tumoral máximo medido por USE fue 24 mm [10-40 mm]; al examen patológico de la pieza, fue 30 mm [11-80 mm]. El contacto del tumor con el eje venoso mesentérico portal (sí, no, dudoso) fue:

| Nº casos | 10 | 2 | 2 | 1 |
|-----------|----|----|--------|--------|
| USE | No | Sí | Dudoso | Dudoso |
| Especimen | No | Sí | No | Sí |

La USE detectó adenopatías en todos los casos, pero sólo en uno las definió como invadidas. En cambio, la anatomía patológica detectó invasión ganglionar en 11 casos. Promedio adenopatías: resecadas 12 [6-21]; invadidas 2 [0-7].

Conclusiones: La USE evalúa con fiabilidad tanto el tamaño tumoral como la afectación venosa, pero no proporciona información útil acerca de la afectación ganglionar.

LA PROLIFERACIÓN CELULAR REPARATIVA PANCREÁTICA Y LA EXPRESIÓN DE PDX-1, HNF-1A Y PTF1A ESTÁN INVERSAZAMENTE RELACIONADAS Y SOMETIDAS A REGULACIÓN

M.A. Ortiz, X. Molero, F.X. Real y J.R. Malagelada

Servei d'aparell Digestiu, Hospital Universitari Vall d'Hebron y Institut Municipal d'Investigació Médica. Barcelona.

La diferenciación terminal de células pancreáticas está regulada por la expresión secuencial de reguladores transcripcionales como Pdx-1, Hnf-1a y Ptf1a. Su expresión constitutiva mantiene la función específica de cada tipo celular. Su adecuada regulación en individuos adultos puede ser importante en la regeneración tisular tras una agresión.

Objetivo: Analizar la expresión de Pdx-1, Hnf-1a y Ptf1a durante una pancreatitis aguda desde el inicio hasta la recuperación completa.

Métodos: Se indujo pancreatitis por ceruleína a ratones C57BL/6. A intervalos de tiempo el tejido pancreático se procesó para western-blot e inmunohistoquímica. La proliferación celular se estudió analizando la incorporación de BrdU y la inmunoreactividad a Ki67.

Resultados: En páncreas normal Ptf1a se expresa exclusivamente en células acinares. Pdx-1 lo hace en islotes y débilmente en algunas células acinares. La expresión de Hnf-1a es marcada en islotes y en células acinares. Tras la inducción de pancreatitis disminuye la expresión de los tres factores de transcripción. Su reexpresión se inicia a los 2-4 días y aumenta de forma progresiva hasta los 14-20 días. Las fluctuaciones en la expresión de Pdx-1 se anticipan las de Hnf-1a, y coinciden con cambios en la proliferación de células intersticiales. La concentración de glucosa plasmática está elevada (245 +/- 22 mg/dl) cuando la expresión nuclear de Pdx-1 está reducida. La expresión de Pdx-1 se reestablece a los 2 días, mientras que la de Hnf-1a se inicia a los 3-4 días y aumenta progresivamente hasta los niveles basales en 14-20 días. La proliferación de células acinares comienza en el día 2, es máxima entre los días 4-7 y alcanza niveles basales el día 14.

Conclusiones: La expresión de reguladores transcripcionales responsables de la diferenciación celular está regulada tras una pancreatitis aguda. Sus niveles de expresión se correlacionan inversamente con la proliferación reparativa de células intersticiales y acinares.

TUMORES DE PÁNCREAS Y PERIAMPULARES:

MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA Y SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

R. Cánovas*, R. Alfonso, L. Sabater, J. Calvete, N. Casinello, L. Aparisi**, B. Camps, S. García, D. Casado, V. López y S. Lledó

*Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. **Laboratorio de Función Pancreática. Hospital Clínico Universitario. Valencia.*

Objetivos: Evaluar la morbimortalidad y supervivencia en tumores pancreáticos y periampulares operados.

Pacientes y métodos: Se han incluido prospectivamente 107 pacientes (edad media $62,62 \pm 12,74$ años, 50,5% varones, 49,5% mujeres). La localización tumoral más frecuente fue cabeza de páncreas (48,6%), seguida de papila de Vater (18,7%) y cuerpo de páncreas (17,8%). Se han realizado 81 resecciones (55 duodenopancreatectomías cefálicas, 18 resecciones córporo-caudales, 3 resecciones centrales, 2 duodenopancreatectomías totales y 3 ampulectomías) y 26 derivaciones. El estudio histológico de las piezas demostró patología maligna en un 90,6%.

Resultados: La morbilidad global fue 40,2% (43/107 pacientes); para las resecciones fue del 43,2% (35/81) y para las derivaciones del 30,8% (8/26 pacientes) ($p = 0,186$). Las complicaciones más frecuentes fueron: colección intraabdominal (11,21%), infección herida (8,41%), VGR (5,6%), hemoperitoneo (4,67%) y fístula pancreática (4,67%). La mortalidad intrahospitalaria global fue 6,5% (7/107): en las resecciones 4,9% (4/81) y en las derivaciones 11,5% (3/26) ($p = 0,224$). Se reintervinieron 7 pacientes (6,54%). La estancia media fue de $19,97 \pm 11,63$ días (mediana 18 días), $22,16 \pm 11,90$ días en resecciones y $13,15 \pm 7,48$ días en derivaciones ($p = 0,0001$). La supervivencia a 5 años según el tipo tumoral fue 100% en tumor sólido-quístico, carcinoide y cistadenoma; 57% en ampulomas y 12% en adenocarcinoma de páncreas. En los pacientes con adenocarcinoma de páncreas y papila resecados la supervivencia a 5 años fue del 28% (mediana 15 meses) versus 0% (mediana 6 meses) para los no resecados, $p = 0,0001$. En adenocarcinoma de páncreas la supervivencia a 5 años fue 24% (mediana 12 meses) para los resecados y 0% (mediana 6) para los no resecados, $p = 0,0117$.

Conclusiones: A pesar de que la cirugía tiene una morbilidad alta, la resección de los tumores pancreáticos y periampulares consigue supervivencia a largo plazo sin implicar una mortalidad más elevada que en otros procedimientos quirúrgicos oncológicos abdominales.

UTILIDAD DE UNA UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN NO CONVENCIONAL EN LA PANCREATITIS AGUDA

R. Taheri, L.G. Alles, F. Novo-Robledo, D. García-Sánchez, S. Arezes, R. Tejido-García y Gonzalo de las Heras-Castaño
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Introducción y objetivos: La necesidad de incrementar el confort de pacientes y familiares, la eficiencia de los recursos sanitarios, junto con la mejora tecnológica y la accesibilidad hospitalaria ha propiciado la implementación de formas alternativas a la hospitalización convencional. La pancreatitis aguda (pa) es un proceso auto-limitado y de evolución leve en 70% de los enfermos. Presentamos nuestra experiencia en una unidad de hospitalización no convencional en la pa.

Material y métodos: La Unidad de Alta Resolución Hospitalaria (UARH) fue diseñada para atender procesos predeterminados y protocolizados durante las primeras 72 horas, a partir de las cuales los pacientes son, según su situación clínica y social, enviados a su domicilio con seguimiento ambulatorio, u hospitalización convencional o domiciliaria. Tras diseñar un protocolo ingresaron 56 pacientes por pa en la UARH durante los años 2002-03. Aquellos que a las 72 horas tenían menos de 3 criterios pronósticos de Imrie, PCR < 150 mg/L, ausencia de fallo orgánico y dolor, y tolerancia oral eran derivados a su domicilio si contaban con condiciones socio-familiares adecuadas, siempre que pudieran acceder al hospital en menos de 1 hora.

Resultados: De los 56 pacientes, 26 precisaron hospitalización convencional, 28 (50%) fueron dados de alta a su domicilio, y 2 fueron seguidos por el servicio de Hospitalización Domiciliaria. La estancia media en la UARH fue de $3,43 \pm 1,62$ días frente a $18,93 \pm 13,68$ días de la hospitalización convencional ($p = 0,000005$). De los pacientes enviados a su domicilio reingresaron 6, 2 debidos a nuevo proceso de su patología biliar; de los derivados a hospitalización convencional solo reingresó 1 ($p = 0,05$). No hubo mortalidad en los pacientes enviados a su domicilio.

Conclusiones: La implementación de nuevos tipos de hospitalización, permite dar una asistencia de calidad eficiente y segura en la pa.

AUSENCIA DE ASOCIACIÓN DE PANCREATITIS CRÓNICA Y CIRROSIS HEPÁTICA AVANZADAS EN EL ETILISMO CRÓNICO. ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ALTERACIONES FUNCIONALES Y MORFOLÓGICAS

L. Aparisi¹, J. del Olmo¹, L. Sabater², J. Sastre³, M.A. Serra¹, R. Campello⁴, J. Calvete², A. Wassel¹ y J.M. Rodrigo¹

¹Servicios de Hepatología y ²Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Valencia. ³Dpto. de Fisiología de la Universidad de Valencia. ⁴Unidad de Psiquiatría Servicio Valenciano de Salud.

La frecuencia con que coexisten pancreatitis crónica (PC) y cirrosis hepática (CH) en pacientes con alcoholismo crónico es incierta, a pesar de tener parecidos factores de riesgo.

Objetivo: Estudiar la asociación entre PC y CH de origen etílico.

Pacientes y métodos: 142 pacientes consecutivos, divididos en 4 grupos: a) PC etílica: 53 casos, consumo alcohol 127 ± 48 g/día, durante 21 ± 7 años; b) PC idiopática: 20 casos; c) CH etílica: 57 casos, consumo alcohol 125 ± 35 g/día, durante 25 ± 9 años; d) Etilismo asintomático (EA): 22 casos, consumo alcohol 153 ± 75 g/día, durante 19 ± 8 años. Se han evaluado las manifestaciones clínicas, índice Child-Pugh (Chil-P), aclaramiento hepático de verde de indocianina (R15), hemorragia digestiva (Hd), ascitis (Asc), encefalopatía hepática (Ep), diabetes mellitus (DMID), diarrea crónica/estatorrea (D/Est), elastasa pancreática fecal (E1), calcificaciones pancreáticas (Cp), pseudoquistes (Pq) o alteraciones del conducto pancreático (DW).

Resultados: Sólo se ha encontrado un paciente con PC etílica y antecedentes de Hd, Chid-P de 6, pero R15 normal. En la CH etílica 4 pacientes tenían alteraciones leves de E1, sin manifestaciones clínicas ni morfológicas. En EA 3 sujetos presentaban alteraciones funcionales leves (E1 y R15), sin hallazgos clínicos ni morfológicos.

| | Dolor/ Pag | DMID | D/Est | Cp/Pq/ DW | E1 <200 | E1 <100 | Asc/Hd/ Ep | Child-P > 5 | R15 ≥ 10 |
|-------------------|---------------|------|-------|--------------|------------|------------|---------------|----------------|-------------|
| PC Etil (n 55) | 90,6%* | 66%* | 55%* | 92,5%* | 94%* | 85%* | 1,9% | 5,7% | 1,9% |
| PC Idiop (n 20) | 65% | 55% | 65% | 55% | 95% | 80% | 5% | 0 | 0 |
| CH Etil (n 55) | 0 | 5,3% | 0 | 0 | 7% | 0 | 89,5%* | 98,2%* | 94,7%* |
| Etil Asint (n 22) | 0 | 0 | 0 | 0 | 13,6% | 0 | 0 | 0 | 13,6% |

*p < 0,01

Conclusiones: La PC y CH de origen etílico se han manifestado simultáneamente con muy escasa frecuencia. Las alteraciones funcionales pancreáticas en los pacientes con cirrosis y viceversa han sido muy leves y no han tenido correlación clínica o morfológica. Estos resultados hacen suponer una acción no paralela del alcohol sobre el páncreas e hígado, necesitando la presencia de otros factores de riesgo diferenciados.

MUTACIONES PRSS1, SPINK1 Y ALFA1-ANTITRIPSINA EN LA PANCREATITIS CRÓNICA

D. Busquets¹, M. Casas¹, L. Comas², E. Ayala¹, J. Mora² y A. Farré¹

¹Servicios de Patología Digestiva y ²Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción: Diversas alteraciones genéticas podrían estar implicadas en la patogénesis de la pancreatitis crónica (PC), tanto en las de etiología alcohólica, en donde el alcohol participaría como un co-factor, como en las idiopáticas.

Objetivo: Analizar la presencia de mutaciones PRSS1, SPINK1 y α 1-antitripsina (AAT) en una serie de pacientes con PC.

Material y métodos. Se han incluido un total de 99 pacientes con PC (78 varones y 21 mujeres). Según etiología, 74 fueron alcohólicas (PCA), 16 idiopáticas (PCI), 3 con agregación familiar (PCH) y 6 con otras causas. Tras extracción del DNA leucocitario se efectuó la detección de las mutaciones R122H y N29I del gen PRSS1, la N34S del gen SPINK1 y la de los alelos S y Z del gen AAT, según un método RFLP/PCR específico para cada una de ellas.

Resultados: Mutaciones en uno o más de los genes analizados fueron halladas en 18/74 (24,3%) del grupo de PCA, en 9/16 (56,2%) del grupo de PCI, en 3/3 pacientes (100%) del grupo PCH y en 2/6 con otras etiologías. La mutación N29I se encontró en el 4% de las PCA, en el 6,25% de las PCI, en el 100% de las PCH y en 1 paciente de otras etiologías. La mutación N34S se encontró en el 2,7% de las PCA, en el 18,75% de las PCI y en un paciente con PCH. La mutación de un alelo S de la AAT se halló en el 17,6% de PCA, en el 18,7% de PCI, en 2/3 pacientes con PCH y en 1 de otras etiologías. Un paciente del grupo PCA, 2 del grupo PCI y uno del grupo PCH tuvieron una mutación S homocigótica. Un solo paciente tuvo una mutación Z (grupo PCA).

Conclusión: Este estudio sugiere que mutaciones en los genes analizados pueden estar implicadas en la patogénesis de la PC.

INFLUENCIA DE MUTACIONES EN LOS GENES SPINK1 Y CFTR EN LA EVOLUCIÓN DE LA PANCREATITIS CRÓNICA ALCOHÓLICA E IDIOPÁTICA

L. Guarner, X. Molero, N. Malats, T. Casals, E. Varela, L. Subirana N. Nogués, F.X. Real y J.R. Malagelada

Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Centre de Transfusió i Banc de Teixits (CTBT), Institut Municipal d'Investigació Médica (IMIM) y Centre de Genètica Mèdica y Molecular-IRO. Barcelona.

Se ha sugerido que la asociación de mutaciones en el gen que codifica al inhibidor de la serin proteasa, Kazal tipo 1 (SPINK1) con mutaciones en el gen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) puede ser un factor predisponente al desarrollo de la pancreatitis crónica. No sabemos su implicación en la evolución de la enfermedad.

Objetivo: Determinar si los pacientes con y sin mutaciones de SPINK1 y/o CFTR presentan diferentes patrones de enfermedad pancreática.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado 48 pacientes con pancreatitis crónica alcohólica (PCA), 30 pacientes con idiopática (PCI) y un

grupo control de 35 sujetos sanos. A todos los pacientes se les ha realizado extracción de muestra para estudio genético (DNA genómico leucocitario, amplificación mediante PCR de los 5 exones del gen PRSS1 y de los 4 exones del gen SPINK1 con secuenciación directa de los mismos y de los 27 exones y regiones colindantes intrónicas del gen CFTR con secuenciación directa de los patrones anómalos), H^a clínica con antecedentes familiares, hábitos de consumo, exploraciones complementarias y seguimiento (24-42 meses), analizando los siguientes parámetros: necesidad de cirugía, insuficiencia pancreática exocrina - endocrina y cáncer de páncreas.

Resultados: En todos los grupos el estudio de mutaciones de PRSS1 ha sido negativo. Hemos encontrado mutaciones y/o polimorfismos del SPINK1 en 12,5% de los pacientes con PCA, en 20% de los pacientes con PCI y en el 2,8% de los controles; la mutación más frecuente ha sido la N34S unida al polimorfismo IVS1-37T en el 6,25% de PCA y en el 10% de PCI. El estudio de CFTR ha demostrado mutaciones en 17/48 (35%) del grupo PCA, en 5/30 (16,6%) del grupo PCI y en 11/35 (31,4%) del grupo control, las mutaciones más frecuentes han sido 1716G/A en 5/48 (10,4%) y G576A+R668C en 4/48 (8,3%) del grupo PCA, la 5T-11TG en 2/30 (7%) del grupo PCI y la F508del y 1716G/A en 2/35 (5,7%) del grupo control. Hemos encontrado asociación de mutaciones de SPINK1 y CFTR en 2 pacientes de PCA, un paciente de PCI y en ningún control. Características Grupo PCA: mutaciones de SPINK1 y/o CFTR en el 44%, fumadores 96%, cirugía 44%, insuficiencia pancreática exocrina 38% y endocrina 48%. Grupo PCI: mutaciones SPINK1 y/o CFTR en el 33%, fumadores 43%, cirugía 32%, insuficiencia pancreática exocrina 17% y endocrina 27%, cáncer páncreas 3,3%. Dentro de cada grupo no hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes con o sin mutaciones.

Conclusiones: 1. La asociación de mutaciones de SPINK1 y CFTR en nuestros pacientes es excepcional. 2. La evolución de la enfermedad en cada grupo de pacientes parece ser independiente de la existencia de las mutaciones.

PAPEL DE LAS MAP QUINASAS EN LA DEPLECIÓN DE GLUTACIÓN INDUCIDA POR TAUROCOLATO EN CÉLULAS ACINARES Y SU RELACIÓN CON LA MUERTE POR NECROSIS Y APÓPTOSIS

J. Pereda¹, J. Sandoval², L. Sabater³, L. Aparisi⁴, L. Torres², J.L. Rodríguez², L. Franco², J. Viña¹, G. López-Rodas² y J. Sastre¹

¹Departamento de Fisiología, ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia. ³Departamento de Cirugía, ⁴Unidad de Hígado, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

El glutatión pancreático se depleciona durante la pancreatitis aguda, sin embargo, el mecanismo responsable de esta deplección aún no está esclarecido. Por otro lado, el tipo de muerte celular se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad. Nuestro objetivo ha sido estudiar las posibles causas de deplección de glutatión, y su relación con la apoptosis y la necrosis inducidas por taurocolato. Como modelo in vivo se ha utilizado la pancreatitis aguda inducida por perfusión retrógrada de taurocolato al 3,5% en el conducto biliopancreático. Se han determinado los niveles de glutatión reducido (GSH), y de glutatión oxidado en páncreas, y la expresión de la gamma-glutamil cisteína sintetasa (GCS), tanto de la subunidad pesada como de la ligera, mediante RT-PCR. El mecanismo de deplección de glutatión inducida por taurocolato (se ha estudiado en acinos pancreáticos y en células AR42J, ensayando diferentes inhibidores específicos de MAP quinasas y de proteasas. Mediante microscopía confocal, utilizando fluorocromos específicos para la detección de la muerte celular y de los niveles de glutatión, se ha estudiado la apoptosis y la necrosis en células AR42J. In vivo, se observa deplección rápida inicial de GSH sin oxidación del mismo. Se produce activación a los 30 min de las tres familias más importantes de MAP quinasas. Sin embargo, la inducción de la GCS es suave y tardía a pesar de la deplección tan severa. In vitro, tanto en cultivos primarios de células acinares como en células AR42J, la inhibición de ERK conducía a la prevención de la deplección de glutatión inducida con taurocolato. El AEBSF, inhibidor de serín proteasas, también previno la deplección de glutatión en células AR42J. La prevención de la deplección causó

una disminución de la necrosis y un aumento de la apoptosis en dichas células. En conclusión, el GSH se depleciona en páncreas por activación de ERK y por una actividad serín proteasa. La inducción inefectiva de la GCS es incapaz de restaurar los niveles de GSH. La prevención de la deplección de GSH conduce a una menor muerte por necrosis, pero mayor por apoptosis, y esta muerte celular se ha relacionado con una menor severidad de la enfermedad.

¿ES EFICAZ EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PROFILÁCTICO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA GRAVE? PRESENTACIÓN DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO PLACEBO-CONTROL, DOBLE CIEGO

A.G. Barrasa, F.G. Borobia, R. Jorba, R. Frago, J. Altet, C. Valls y J. Fabregat

Hospital Universitario de Bellvitge. Servicio de Cirugía General y Digestiva, Servicio de Radiodiagnóstico. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Objetivo: La infección es la principal causa de mortalidad en la pancreatitis aguda grave (PAG). La profilaxis con ciprofloxacino en la PAG es controvertida. Deseamos evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica en la PAG sobre la infección pancreática y la mortalidad.

Métodos: Entre 1999 y 2003, ingresaron un total de 795 episodios de pancreatitis aguda, de los cuales el 28,7% (228/795) fueron graves. Durante este periodo de tiempo se realizó un ensayo clínico prospectivo, randomizado, doble ciego, comparando el uso de profilaxis antibiótica con ciprofloxacino endovenoso (CIP) (300 mg/12h) -por alcanzar niveles terapéuticos en tejido pancreático- vs. un grupo control sin antibiótico (PLA) en pacientes con PAG. Los criterios de inclusión fueron: presencia de necrosis pancreática en la TAC y ausencia de tratamiento antibiótico previo. Fueron incluidos 42 pacientes. La edad media del grupo fue de 65 años (rango 31-84). Estudiamos la incidencia de infección pancreática y la mortalidad como parámetros más importantes.

Resultados: Veintidós pacientes recibieron CIP, y 20 PLA. El 32% del grupo CIP desarrolló infección pancreática comparado con el 35% del grupo placebo ($p = 0,827$). La mortalidad fue del 18% en el grupo CIP frente al 20% en el grupo PLA ($p = 0,881$). No se hallaron diferencias significativas en la necesidad de tratamiento quirúrgico ni en la presencia de otras infecciones (urinaria, respiratoria, catéter, hemocultivos positivos) entre ambos grupos. La estancia media fue de 17,5 + 55,7 días para el grupo CIP y de 17 + 53,3 para el PLA.

Conclusiones: No observamos beneficio en la utilización de profilaxis antibiótica con ciprofloxacino con respecto al riesgo de desarrollar infección de la necrosis pancreática. Tampoco disminuyó la mortalidad en el grupo CIP respecto del grupo control, ni se presentó una menor incidencia de las infecciones en el grupo tratado con este antibiótico.

ESTUDIO DE LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA PANCREATITIS AGUDA MEDIANTE INMUNOPRECIPITACIÓN DE FRAGMENTOS DE CROMATINA (CHIP)

J. Sandoval¹, J. Pereda², G. Tur¹, G. Ríos¹, J. Escobar^{1,2}, J. Viña², L. Franco², J.L. Rodríguez¹, J. Sastre² y G. López-Rodas¹

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, ²Departamento de Fisiología Universitat de València, España.

La pancreatitis aguda severa (PA) presenta un elevado índice de mortalidad por fallo multiorgánico a pesar de las estrategias terapéuticas utilizadas hasta la fecha. Los importantes esfuerzos invertidos en esta área de investigación, no han permitido aún esclarecer totalmente los mecanismos moleculares que desencadenan la patología.

Objetivo: Análisis de la regulación de algunos genes pro-inflamatorios implicados en esta enfermedad mediante la técnica de inmunoprecipitación de fragmentos de cromatina (ChIP) en páncreas de rata y en células acinares AR42J. Además, se estudió la acción de la pentoxifilina, inhibidor de la producción de TNF-alfa, en la regulación de estos genes.

Resultados: Obtenidos inicialmente por RT-PCR cuantitativo de genes potencialmente implicados en PA permiten agrupar el con-

junto de genes estudiado en respuesta a criterios temporales y modelos de regulación en tres grupos. Los genes inmediato-tempranos (<1h, dianas directas) como EGR-1, los genes tempranos (1-3 h, dianas secundarias) como TNF- α o ICAM y los genes tardíos (>6h, dianas secundarias-terciarias) como NOS-2. La técnica ChIP muestra que la expresión de estos genes depende de la unión de factores de transcripción específicos (SP1, EGR-1 y NF- κ B entre otros) y de modificaciones de las histonas (acetilación o metilación de lisinas específicas) en los promotores de estos genes. Por otra parte, la administración de pentoxifilina al inicio del desarrollo de la PA reduce significativamente la expresión de los genes pro-inflamatorios estudiados, a diferencia de la expresión de genes constitutivos. Estos datos apoyan el uso de la pentoxifilina como agente terapéutico en fases iniciales de la PA, actuando como regulador de la expresión de genes pro-inflamatorios en esta patología.

LA COLANGIOPANCREATOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA PREVIA A LA COLECISTECTOMÍA EN LA PANCREATITIS AGUDA BILIAR

F.J. Morera, F. Ripoll, J. Martín, M. García-Granero, J. Millán, F.J. García y F. Checa

Hospital General de Requena. Valencia.

Objetivo: Evaluación de un protocolo diagnóstico-terapéutico en la pancreatitis aguda biliar (PAB) con inclusión de colangiografía por resonancia magnética (C-RM) preoperatoria.

Material y método: Estudio prospectivo que incluye pacientes diagnosticados de PAB moderada según los criterios de Atlanta, ingresados en nuestro Servicio en el periodo de enero 2004 a marzo 2005. Se practicó C-RM tras el episodio de PAB a todos los pacientes. Cuando se diagnosticó mediante esta prueba litiasis de vía biliar común (LVB) se procedió a CPRE preoperatoria terapéutica. En todos ellos se realizó colecistectomía programada cuando el diagnóstico de LVB era excluido o tratado con CPRE.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes, edad media $66,4 \pm 18$ años, 78% mujeres. Media de intervalo desde episodio de pancreatitis hasta la realización de colecistectomía 2 meses $\pm 1,4$. Hubo 3 pacientes (11,1%) que presentaron recurrencia de la crisis en 1 mes de intervalo durante la espera para colecistectomía. Cuatro pacientes (14,8%) fueron diagnosticados de LVB por C-RM. La CPRE fue éxito terapéutico en 3. Hubo un fracaso por litiasis en conducto cístico. Evolución: Una paciente con LVB resuelta completamente por CPRE presentó, tras la colecistectomía, una pancreatitis aguda y la C-RM confirmó LVB de novo. Un paciente con C-RM previa normal también sufrió pancreatitis con C-RM postoperatoria positiva para LVB. El resto permanecieron asintomáticos tras la cirugía.

Comentarios: La C-RM es una prueba adecuada para diagnóstico de LVB. El protocolo de C-RM previo a cirugía y CPRE previa a colecistectomía es eficaz pero no eficiente. Una C-RM negativa no excluye LVB en el momento de la colecistectomía. La CIO sigue siendo el método más certero para el diagnóstico de LVB en el momento de la colecistectomía.

PANCREATITIS AGUDA postCPRE

J.M. Huguet, J. Sempere, A.B. Durá, L. Ruiz, E. Rodríguez, I. Bort, F. Quiles, P. Canelles y E. Medina

Serv. de Patología Digestiva. H. General Universitario de Valencia.

Introducción: La pancreatitis aguda tras la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con intención diagnóstica y/o terapéutica es una complicación que aparece entre 1% y el 40% de las ocasiones, siendo en la mayoría de las series de alrededor del 5%. La mayoría de las pancreatitis post-CPRE son leves y no precisan un ingreso hospitalario mayor de 2-3 días.

Material y métodos: Desde el 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2004 se realizaron un total de 517 CPRE en nuestro servicio a las que se les aplicó el protocolo de seguimiento. Tras la CPRE se les realizaba a todos los pacientes un seguimiento clínico y de constantes vitales (temperatura, tensión arterial y diuresis) en régimen de ingreso hospitalario. A las 6 y 17 horas tras la realización

de la técnica se determinaba analítica urgente con bioquímica básica, hemograma, amilasemia y amilasuria. Se definió pancreatitis aguda post-CPRE como la aparición de dolor abdominal que precisaba analgesia y se mantenía más allá de 18 horas junto con elevación de amilasemia y/o amilasuria al menos 3 veces el valor basal. Se catalogó como pacientes de riesgo previo para desarrollar pancreatitis post-CPRE aquellos con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi, historia previa de pancreatitis aguda post-CPRE o en caso de pacientes jóvenes, género mujer y con valores de bilirrubina normales.

Resultados: De las 517 CPRE practicadas el 5,2% (27 pacientes) presentaron como complicación una pancreatitis aguda, siendo 25 leves (92,6%), 2 moderadas y ninguna grave. La edad media de los pacientes con pancreatitis aguda post-CPRE fue de 70 años, siendo el 76,9% mujeres y el 23,1% hombres. La pancreatitis aguda pudo ser detectada en las primeras 6 horas tras la técnica en 25 pacientes (92,6%); los otros dos pacientes presentaron dolor abdominal pero con elevación de amilasemia a las 6 horas menor de 3 veces el valor basal aunque posteriormente se elevó por encima de este nivel. El porcentaje de pacientes definidos como de riesgo previo fue de 4,6% (24/517), desarrollando pancreatitis sólo 2 pacientes – 8,3% (2/24) y apareciendo ésta en las primeras 6 horas en ambos casos.

Conclusiones: La pancreatitis aguda post-CPRE en nuestra serie aparece en un porcentaje de pacientes similar a lo publicado en la literatura. Ésta puede ser detectada de forma precoz mediante seguimiento clínico y analítico en las primeras 6 horas tras la realización de la técnica, por lo tanto sería una actitud segura y eficiente el manejo ambulatorio con alta precoz en estos pacientes. Aquellos pacientes definidos como de riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE pueden también ser manejados ambulatoriamente.

IMPACTO DE LA BIOPSIA CON AGUJA FINA GUIADA POR ECOENDOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LAS MASAS DE PÁNCREAS

J. Iglesias-García, A. Lozano-León, I. Abdulkader, J. Lariño-Noia, J. Antúnez, J. Forteza y J.E. Domínguez-Muñoz

Servicios de Aparato Digestivo y Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

La punción (PAAF) guiada por USE ha mejorado la evaluación diagnóstica de las lesiones pancreáticas. La eficacia de este método está limitada por la obtención de material únicamente para estudio citológico. Nosotros hemos modificado el método de procesamiento de la muestra para obtener material para estudio histológico. Evaluamos el impacto de este nuevo método en el diagnóstico de las masas de páncreas.

Pacientes y métodos: Se incluyeron prospectivamente 34 pacientes consecutivos (edad media 59 años, rango 47-74, 19 hombres) sometidos a USE-PAAF en el estudio de masas pancreáticas. La PAAF-USE fue realizada bajo sedación consciente mediante ecoendoscopio lineal PENTAX FG-38UX, con aguja de 22G. El material obtenido en la primera punción se recuperó mediante inyección de aire y paso del estilete a través de la aguja, extendiendo la muestra en un porta-objetos para estudio citológico. El material de la 2^a y 3^a punción se incluyó en un frasco con formol al 10% mediante inyección de suero salino, para estudio histológico. Se evaluó el porcentaje de casos en que se obtuvo muestra adecuada y la eficacia diagnóstica de la técnica.

Resultados: Se obtuvo muestra adecuada para estudio histológico en 32 casos (94,1%), y para estudio citológico en 20 (58,8%) ($p < 0,001$). En los casos de muestra adecuada, la sensibilidad diagnóstica fue del 85,0% (95% CI 64,0-94,8%) para la citología y del 87,5% (95% CI 71,9-95,0%) para la histología (n.s.). La sensibilidad global fue del 50,0% (95% CI 34,1-65,9%) para la citología y del 82,4% (95% CI 66,5-91,7%) para la histología ($p < 0,01$). En la detección de malignidad, la histología mostró una sensibilidad global significativamente superior (76,2% (95% CI 54,9-89,4%) vs. 38,1% (95% CI 20,8-59,1%) ($p < 0,05$)). Hubo una sola complicación (pancreatitis aguda) relacionada con la técnica (morbilidad 2,9%), sin mortalidad.

Conclusión: La realización de biopsia guiada por USE permite obtener material adecuado para estudio histológico pancreático, lo que conlleva una importante mejoría en la sensibilidad diagnóstica.

PANCREATITIS AGUDA BILIAR Y COLELITIASIS**¿HAY DIFERENCIAS EN LA TASA DE COLEDOCOLITIASIS?**

R. Bertolín Bernades, L. Sabater Ortí, J. Calvete Chornet, B. Camps Vilata, N. Cassinello Fernández, M. Oviedo Bravo, R. Cánovas de Lucas y S. Lledó Matoses

Hospital Clínico Universitario Valencia.

Introducción: En la pancreatitis aguda de origen biliar (PAB) parece existir una elevada tasa de coledocolitiasis, que va disminuyendo en los días sucesivos. Actualmente continúa debatiéndose la mayor incidencia de coledocolitiasis en la intervención quirúrgica tras un brote de pancreatitis.

Objetivos: 1) Investigar si la incidencia de coledocolitiasis es mayor en la PAB leve que en colelitiasis sintomática (CS) en el momento de la colecistectomía. 2) Valorar la utilidad de la colangiografía intraoperatoria (CIO) en la cirugía de la PAB leve.

Material y métodos: Evaluamos prospectivamente 130 pacientes intervenidos por patología biliar litiasica en cirugía programada laparoscópica durante un periodo de 24 meses, clasificándolos en dos grupos: pancreatitis aguda leve biliar (PAB, n = 44) y colelitiasis sintomática (CS, n = 86). La identificación de coledocolitiasis se ha realizado mediante CIO, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiorresonancia magnética (CRM).

Resultados: Los dos grupos fueron homogéneos en edad y sexo. Preoperatoriamente se realizaron 19 CRM (9 en CS y 10 en PAB) y 11 CPRE (8 en CS vs. 3 en PAB). Con estas pruebas preoperatorias se identificó coledocolitiasis en 5 pacientes del grupo CS y 2 en PAB (5,81% vs. 4,54%; p = 0,472). En 117 casos (90%) se consiguió realizar CIO (90,7% en CS vs. 88,6% en PAB; p = 0,465) identificando coledocolitiasis en 5 pacientes del grupo CS y 3 del grupo PAB (5,81% vs. 6,81%; p = 0,492). El total de coledocolitiasis ha sido 15 pacientes (11,5%), 10 del grupo CS y 5 del grupo PAB (11,6% vs. 11,4%; p = 0,605). Tras un seguimiento de 418 +/- 207 días, no se ha observado coledocolitiasis residual en ningún caso.

Conclusiones: No hemos encontrado diferencias significativas en la tasa de coledocolitiasis entre los pacientes con PAB leve y colelitiasis sintomática. La CIO identifica coledocolitiasis no sospechada en un 6,81% de los pacientes con PAB.

NUEVOS MODELOS PRECLÍNICOS DE CÁNCER DE PÁNCREAS HUMANO DE GRAN UTILIDAD PARA EL ESTUDIO DE TERAPIAS COMBINADAS

S. Pérez-Torras, V. Almendro, A. Vidal-Pla, R. Miquel, L. Fernández-Cruz, P. Gascón, S. Navarro, A. Mazo y N. Carbó
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

La agresividad de los adenocarcinomas pancreáticos humanos y los escasos logros de las terapias en curso hacen que sea, a pesar de su baja incidencia, la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo occidental. El mejor conocimiento de los mecanismos de resistencia a los tratamientos actuales en cáncer de páncreas es esencial para el diseño de nuevas terapias. Además, el posible origen multifactorial de esta resistencia apunta hacia la combinación de varios agentes con diferentes mecanismos de acción como terapia de elección. Sin embargo, el desarrollo de estudios clínicos en cáncer de páncreas presenta dificultades intrínsecas a la propia enfermedad difíciles de solventar. El modelo de implantación ortotópica en ratones atípicos es el que más se aproxima a la realidad clínica. Dicho modelo consiste en implantar en el páncreas de ratones atípicos un pequeño fragmento de tejido tumoral humano recién resecado, lo que nos permite obtener tumores viables vascularizados y con capacidad metastásica espontánea que reproduce los patrones de diseminación originales. En las muestras tumorales así perpetuadas y amplificadas es posible realizar ensayos de múltiples combinaciones terapéuticas. En el presente trabajo, se han generado varios modelos ortotópicos. Se ha determinado la cinética de crecimiento de los tumores en los diferentes pasos realizados, así como su patrón de diseminación. El análisis histológico ha revelado que los tumores crecidos en el páncreas de los ratones mantienen la estructura original del tumor

primario. La expresión de diversos receptores de factores de crecimiento y factores de transcripción se ha caracterizado por inmunohistoquímica. El tratamiento con diferentes agentes terapéuticos ha permitido validar el modelo y poner de manifiesto la utilidad de éste para poder planificar ensayos clínicos con terapias dirigidas en función del patrón de alteraciones de cada tumor.

EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN Y EL ESTADIO N PATOLÓGICO PREDICEN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO TRAS LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA

A. Adet¹, A. Soriano-Izquierdo¹, R. Gallego², R. Miquel³, A. Castells¹, J.M. Piqué¹, P. Gascón², C. Conill⁴, A. Bombí³, L. Fernández-Cruz⁵, A. Mazo⁶, J. Maurel² y S. Navarro¹

¹Servicio de Gastroenterología y ²Cirugía Gastrointestinal, Institut de Malalties Digestives i Metabolisme; ³Servicios de Oncología Médica y

⁴Oncología Radioterápica, Institut de Malalties Hemato-Oncològiques;

⁵Servicio de Anatomía Patológica; Hospital Clínic, IDIBAPS,

Universidad de Barcelona, Barcelona. ⁶CSIC, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) es uno de los tumores más letales, constituyendo la octava causa de muerte por cáncer en el mundo. Un mejor conocimiento de los factores predictivos relacionados con esta neoplasia podría ayudar a mejorar la supervivencia de los pacientes.

Objetivo: Evaluar los factores predictivos de supervivencia global y de recurrencia tumoral en pacientes con ADP tras la resección quirúrgica.

Métodos: Se han evaluado todos los pacientes sometidos a una resección quirúrgica por ADP en nuestra Unidad desde enero de 1995 a febrero de 2005. Se han analizado variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, histológicas y terapéuticas. Se efectuó un análisis univariante (Kaplan-Meier, log-rank) y multivariante (regresión de Cox) con el fin de seleccionar los factores con valor pronóstico independiente.

Resultados: Se han incluido 97 pacientes en el estudio. La media de edad fue de 63 años y el 52% eran mujeres. El tiempo medio de supervivencia fue de 24 +/- 3 meses, siendo la probabilidad de supervivencia global a los 1, 3 y 5 años del 63%, 18% y 8%, respectivamente. El análisis univariante identificó el grado de diferenciación, el cociente de ganglios afectos/resecados, los estadios N y TNM patológicos y el tratamiento complementario como variables asociadas a la supervivencia global. En relación a la recurrencia tumoral, el tiempo medio libre de recurrencia fue de 23 +/- 4 meses, siendo la probabilidad a los 1, 3 y 5 años del 48%, 17% y 9%, respectivamente. Las variables predictivas de recurrencia fueron los estadios N y TNM preoperatorios, la concentración sérica de CA 19,9 postoperatoria, el grado de diferenciación, el cociente de ganglios afectos/resecados y los estadios N y TNM patológicos. El análisis multivariante identificó el grado de diferenciación y el estadio N patológico como los factores predictivos independientes tanto en la probabilidad de supervivencia global como en la probabilidad de recurrencia tumoral.

Conclusiones: El grado de diferenciación y el estadio N patológico predicen el pronóstico de los pacientes con ADP tras la resección quirúrgica.

PAP/REG INHIBE EL PROCESO INFLAMATORIO A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE STAT3 Y LA SOBRE-EXPRESIÓN DE IKAPPAB EN CÉLULAS EPITELIALES PANCREÁTICAS

E. Folch-Puy¹, S. Granell¹, J.C. Dagorn², J.L. Iovanna² y D. Closa¹

¹Dpto. de Patología Experimental, IIBB-CSIC. Barcelona, España.

²Dpto. Stress Cellulaire, INSERM U.624. Marsella, Francia.

Introducción: La proteína asociada a la pancreatitis o PAP/Reg se ha descrito recientemente como una proteína endógena moduladora de la inflamación. En este estudio, presentamos algunos de los mecanismos moleculares a través de los cuales la PAP/Reg ejerce su acción anti-inflamatoria. Teniendo en cuenta las similitudes entre los efectos de PAP/Reg y de IL-10, nuestro grupo comprobó la posible regulación

recíproca y la implicación de la vías de señalización Jak/STAT3 y NF-kappaB en la inhibición de la inflamación mediada por PAP/Reg. **Metodología:** Como modelo celular, se utilizó la línea pancreática acinar AR42J. Las células se trataron con PAP/Reg o IL-10. EL RNA total se obtuvo a 15, 30, 60, 120 y 240 min post-tratamiento y la expresión de PAP/Reg, IL-10, IkappaB y SOCS3 fue determinada por RT-PCR. La activación de STAT3 se realizó por inmunofluorescencia en células tratadas con PAP/Reg. La técnica de Western Blot se utilizó para determinar el efecto de PAP/Reg sobre la activación de STAT3 y la expresión de IkappaB y SOCS3.

Resultados: Observamos que, aunque IL-10 puede inducir la síntesis de PAP/Reg, no tiene lugar el mecanismo inverso. También comprobamos que PAP/Reg activa la vía de Jak/STAT3 por fosforilación y posterior translocación nuclear de la proteína mientras que NF-kappaB es inhibido por sobre-expresión de IkappaB. Finalmente, PAP/Reg induce la expresión de la proteína anti-inflamatoria SOCS3. **Conclusiones:** Estos datos sugieren que la modulación del proceso inflamatorio por PAP/Reg tiene lugar a través de, al menos, dos mecanismos: uno dependiente de la activación de STAT3 y otro que actúa sobre NF-kappaB. Las similitudes funcionales con la citoquina anti-inflamatoria IL-10 sugieren que PAP/Reg puede actuar en las células epiteliales como un equivalente a la IL-10.

UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA DE LEUCOCITOS MARCADOS (GLM) CON 99MTC-HEXAMETIL PROPILENO AMINO OXIMA (99MTC-HMPAO) EN LA DETECCIÓN DE LA NECROSIS PANCREÁTICA EN LA PANCREATITIS AGUDA (PA)

A. López, M.J. Martínez, F. Gómez, T. Ripollés, L. de la Cueva, M. Muñoz, R. Sopena y E. Moreno-Orset

Servicios de Medicina Digestiva, Radiología y Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Peset. Universitat de València. Unidad de Medicina Preventiva. Hospital Malva-Rosa. Valencia.

Objetivo: La necrosis pancreática en la PA es la complicación local inicial más importante. El uso de la Tomografía Computarizada reforzada con contraste intravenoso (TCRC) para detectarla puede ser perjudicial tanto a nivel renal como pancreático. La GLM con 99mTc-HMPAO ha demostrado que la infiltración leucocitaria pancreática es un evento importante en la patogenia de la PA, por lo que ésta técnica podría utilizarse como marcador de gravedad de la enfermedad. El objetivo del estudio fue valorar la utilidad de la GLM con 99mTc-HMPAO para predecir la aparición de necrosis pancreática en estos pacientes, comparándolo con un método útil con este fin como es la medición de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR).

Métodos: Se estudiaron 84 pacientes con PA (54 hombres, 30 mujeres; edad media: 59 años, rango: 20-96 años). La etiología fue: litiasis biliar en 38 (45,2%), consumo de alcohol en 21 (25,0%), idiopática en 14 (16,7%) y otras causas en 11 casos (13,2%). Para detectar necrosis pancreática se realizó una TCRC tras 72 horas de evolución clínica. Se midió la PCR plasmática tras 48-72 h desde el ingreso. Se realizó una GLM con 99mTc-HMPAO con imágenes abdominales planares y SPECT (30 min y 3 h tras inyección de leucocitos marcados), cuantificándose la actividad de la infiltración pancreática mediante gradación visual (puntuación 0-3 según la captación fisiológica en médula ósea, hígado y bazo). Se calcularon sensibilidad (Sn), especificidad (Ep), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y área bajo la curva ROC (IC95%).

Resultados: La PA fue necrosante en 11 (13,1%) y edematosas en 73 (86,9%) pacientes. La GLM fue positiva en 38 pacientes (45,2%). Los valores de Sn, Ep, VPP y VPN de cada parámetro fueron (punto de corte): PCR (≥ 150 mg/dL), 81,8%, 76,7%, 34,6% y 96,5%; y GLM (≥ 2 puntos), 90,9%, 87,7%, 52,6% y 98,5%. El área bajo la curva ROC (IC95%) de cada parámetro fue: PCR, 0,851 (0,733-0,968); y GLM, 0,926 (0,866-0,986).

Conclusión: Comparado con los niveles plasmáticos de PCR, la GLM con 99mTc-HMPAO permite predecir con un aceptable nivel de confianza la presencia de necrosis pancreática en los pacientes con PA, por lo que podría ser una técnica alternativa a la TCRC para diagnosticar su presencia.

NUTRICIÓN ENTERAL PRECOZ VS. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE

M. Casas¹, D. Busquets¹, E. Ayala¹, J. Mora² y A. Farré¹

¹Servicios de Patología Digestiva y de ²Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción: La pancreatitis aguda grave (PAG) es un proceso hipermetabólico e hiperdinámico que puede causar una respuesta inflamatoria sistémica y, en consecuencia, un estado de deterioro nutritivo. La nutrición parenteral total (NPT) ha sido muy utilizada en pacientes con PAG para mejorar su estado nutritivo a pesar del riesgo de infecciones y de alteraciones metabólicas. Por otra parte, la nutrición enteral total (NET) preservaría la barrera intestinal favoreciendo la respuesta inmune y previniendo la translocación bacteriana, posiblemente asociada a la PAG y a sus complicaciones sépticas. **Objetivos:** Comparar la eficacia de la NET vs. NPT en pacientes con PAG en la evolución de la gravedad clínica, en la tasa de complicaciones locales y sistémicas y en la mortalidad.

Pacientes y métodos: Un total de 22 pacientes con criterios clínicos de PAG (puntuación Apache II ≥ 8 y/o TAC abdominal grado D-E [criterios de Balthazar] y/o proteína C reactiva [PCR] ≥ 150 U), fueron incluidos y randomizados en dos grupos similares en cuanto a edad y sexo. Once pacientes recibieron NPT y once NET. Se analizaron los marcadores de respuesta inflamatoria (PCR, TNF- α , IL-6), el estado nutritivo (pre-albúmina, albúmina), las complicaciones y la mortalidad.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de PCR, TNF- α y de IL-6, ni en los niveles de pre-albúmina y albúmina entre los pacientes que recibieron NET o NPT. En el grupo NPT se objetivaron 3 exitus durante el seguimiento respecto a ningún caso en el grupo NET. Se observó una mayor tendencia a realizar complicaciones (infecciones, SIRS, fallo orgánico) en el grupo NPT (7 pacientes) frente al grupo NET (4 pacientes), a pesar de no ser estadísticamente significativo.

Conclusiones: 1. La NET es una buena alternativa en pacientes con PAG. 2. Es necesario incluir un mayor número de pacientes para confirmar las ventajas teóricas de la NET.

RESULTADOS DE UNA ESTRATEGIA BASADA EN LA CPRE COMO TRATAMIENTO INICIAL DE LAS COMPLICACIONES BILIARES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO (TOH)

F. García Pajares, G. Sánchez Antolín, M. Pérez-Miranda, H. Núñez Rodríguez, L. Mata Román, E. Saracíbar Serrador, F. Pons Renedo y R. Velicia Llames

Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Introducción: La terapéutica endoscópica mediante CPRE de las complicaciones biliares del TOH ha ido ganando terreno a las estrategias basadas en el intervencionismo percutáneo o la reintervención quirúrgica.

Objetivos: Evaluar la seguridad y eficacia a corto y medio plazo de una estrategia basada en la CPRE como tratamiento inicial de las complicaciones biliares del TOH.

Pacientes y métodos: Entre noviembre de 2001 y junio de 2005 se realizaron 94 TOH en 92 pacientes (varones/mujeres: 64/28; rango: 19-69 años). De ellos 27 (varones/mujeres: 20/7; rango de edad: 22-68) desarrollaron fugas o estenosis post-TOH (31,1%), excluyendo 4 pacientes con complicaciones biliares isquémicas. La media hasta la primera CPRE fue de 30 días (rango: 2-927). Se revisan retrospectivamente los hallazgos endoscópicos, el éxito diagnóstico y terapéutico y la evolución clínica de los pacientes.

Resultados: La primera CPRE y esfinterotomía tuvo éxito en todos los pacientes excepto uno. 22 pacientes tenían estenosis biliares (81,5%), 5 fuga (18,5%), 4 estenosis y fuga (14,8%), 2 coledocolitiasis (7,4%) y 3 barro biliar (11,1%). Todas las estenosis biliares fueron anastomóticas. A 24 pacientes se les colocó 1-2 stents biliares de plástico, se realizaron 9 dilataciones, 2 extracciones de cálculos y se colocó un drenaje nasobiliar. El éxito global fue de 96,3% (26/27). El seguimiento inicial fue bueno (con resolución de la ictericia, pruebas hepáticas o de la fuga) en 25/26 pacientes y en 26/26 pacientes tras repetir la CPRE a un paciente a los pocos días para colocar un stent. Sólo hubo una complicación post-

CPRE (una perforación que no precisó cirugía). Después de un seguimiento medio de 21 meses (rango: 1-33), se repitieron 43 CPRE en 21 pacientes para dilatación, recambio o retirada de stents, a intervalos de 3-12 meses. Al final del seguimiento (junio de 2005), la CPRE resultó eficaz en 24/27 pacientes (88,9%), 7 de ellos con resolución definitiva (25,9%) y 18 todavía con recambios periódicos de stents (66,7%). Únicamente 2 pacientes necesitaron hepaticoyeyunostomía. Además, 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la vía biliar.

Conclusiones: La CPRE es una técnica segura y muy eficaz (96,3%) en el tratamiento de las complicaciones biliares del TOH. Queda por definir su papel en el manejo a largo plazo de dichas complicaciones, dada su eficacia y bajo riesgo. Un abordaje endoscópico agresivo puede evitar la mayoría de reintervenciones para hepaticoyeyunostomía.

CIRUGÍA DE ACCESO MÍNIMO Y RESECCIÓN PANCREÁTICA LIMITADA EN PACIENTES CON TUMOR PAPILAR MUCINOSO INTRADUCTAL (TPMI)

L. Fernández-Cruz, M.A. López-Boado, E. Astudillo, S. Navarro, R. Corcelles y R. Bravo

Institut de Malalties Digestives i Metabòlicas. Departamento de Cirugía. Hospital Clinic de Barcelona.

El TPMI es premaligno (adenoma, carcinoma in situ) o maligno (carcinoma invasivo) por lo que el tratamiento quirúrgico es contro-

vertido: cirugía abierta vs. cirugía laparoscópica, cirugía radical vs. cirugía conservadora.

Pacientes y método: Desde Enero 2000 hasta Enero 2005 se han intervenido 30 pacientes con TPMI: localización en la cabeza pancreática (17 casos), en cuerpo-cola (7 casos), asociación tumor quístico en la cabeza y dilatación difusa del Wirsung (6 casos). La decisión de la técnica quirúrgica se estableció según la localización del tumor en el páncreas y la biopsia peroperatoria.

Resultados: La duodenopancreatectomía céfálica se realizó en 13 pacientes y la anatomía patológica (AP) demostró carcinoma invasivo en 5 casos (38%); la resección de la cabeza pancreática con preservación duodenal se efectuó en 4 pacientes y la AP demostró 3 adenomas y 1 adenocarcinoma in situ. En 6 pacientes se realizó la duodenopancreatectomía total y la AP demostró en todos los casos lesiones premalignas. En 7 pacientes se realizó una pancreatectomía distal por vía laparoscópica y la AP demostró lesiones premalignas en 6 casos y en 1 caso adenocarcinoma invasivo (14%). En un seguimiento medio de 22 meses todos los pacientes están vivos y sin recidiva de la enfermedad.

Conclusiones: La frecuencia de carcinoma invasivo en pacientes con TPMI es del 20% por lo que está justificada la cirugía conservadora: cirugía laparoscópica en tumores del páncreas izquierdo y resecciones limitadas en los pacientes con tumores en la cabeza pancreática. La cirugía radical debería realizarse tan solo en pacientes con carcinoma invasivo.

IX Reunión Club Español Biliopancreático

Valencia, 25-26 de noviembre de 2005

PÓSTERS

ESTUDIO DEL PAPEL PROLIFERATIVO DE EGFR, HER2 E IGF-IR EN CÁNCER DE PÁNCREAS HUMANO Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN NF-KB Y P53

A. Vidal-Pla, S. Pérez-Torras, L. Larrú, R. Barroso, N. Carbó y A. Mazo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Barcelona.

El adenocarcinoma de páncreas es uno de los cánceres más letales debido a su tendencia a metastatizar en fases muy tempranas y a su escasa respuesta a la radioterapia y a la quimioterapia. La mayor parte de los fracasos de las terapias antitumorales se deben a la existencia o aparición de resistencias al propio tratamiento. Por ello es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos de resistencia responsables de la falta de actividad de los tratamientos actuales en el carcinoma de páncreas. En el presente trabajo se ha procedido a la caracterización de los patrones más representativos de las alteraciones en las vías de los receptores de EGFR, HER-2 y IGF-I y de los factores de transcripción NF-kB y p53 relacionados todos ellos con la resistencia intrínseca del cáncer de páncreas. En un panel de líneas celulares de cáncer de páncreas se han determinado los niveles totales (western-blot y FACS permeabilizante) así como la abundancia relativa en membrana (FACS no permeabilizante) de los distintos receptores. También se han determinado los niveles totales de NF-kB y p53 por western-blot así como su estado/grado de activación (secuenciación de p53 y EMSA para NFkB). Por otra parte, se ha analizado la respuesta de estas líneas celulares al boqueo único o simultáneo de la señalización de estos receptores mediante inhibidores tirosina-quinasas y/o anticuerpos bloqueantes, habiéndose determinado las IC50 y las curvas de crecimiento de cada línea celular mediante ensayos de viabilidad por MTT. Los resultados obtenidos parecen indicar una cierta correlación entre los niveles de los receptores, el estado basal de NFkB y p53 y la respuesta antiproliferativa obtenida y podrían ser de gran utilidad para el diseño más racional de terapias combinadas basadas en la inhibición simultánea de diferentes señales proliferativas.

DESARROLLO DE UN TEST DE ALIENTO CON ISÓTOPOS ESTABLES PARA LA EVALUACIÓN DE LA DIGESTIÓN DE CARBOHIDRATOS

B. Cigarrán*, M. Vilarín, M. Iglesias y J.E. Domínguez-Muñoz
Servicio de Aparato Digestivo y *Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

El diagnóstico de maldigestión de carbohidratos está adquiriendo especial relevancia en pacientes con pancreatitis crónica por el desarrollo de nuevos preparados enzimáticos que incluyen sólo lipasa. La maldigestión de carbohidratos puede ser además un aspecto relevante en la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a diabetes mellitus. En la actualidad no existen métodos de evaluación de la digestión de carbohidratos. Nuestro objetivo es el desarrollo de un nuevo test de aliento con isótopos estables naturales para la evaluación de la digestión de carbohidratos.

Sujetos y métodos: Estudio prospectivo, abierto, comparativo cruzado. Ocho sujetos sanos (rango de edad 28-43 años, 6 hombres) fueron incluidos. Se desarrolló un test de aliento consistente en una

comida de prueba en forma de magdalenas (50g de harina de maíz como sustrato y 14g de grasa) y 300 ml de agua. Tras ayuno nocturno, 10mg de metoclopramida fueron administrados vía oral, 20-30 min antes de la comida de prueba. Muestras de aliento fueron recogidas en tubos Exeteiner antes de la comida y posteriormente cada 30 min durante 6 horas. El mismo test se repitió 7 ± 2 días después, añadiendo acarbosa 100mg al inicio de la comida de prueba. El cociente $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ fue cuantificado mediante espectrometría de masas. El área bajo la curva (AUC) de $^{13}\text{CO}_2$ global eliminado se considera el resultado del test.

Resultados: La administración de una comida de prueba basada en maíz permitió obtener una curva de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado concordante con el proceso fisiológico de digestión de carbohidratos, con un pico de eliminación a los 180-210 minutos y una mediana de AUC de 977 (rango 632-1340). La inhibición de la actividad glucosidasa mediante acarbosa produjo una marcada reducción de la eliminación de $^{13}\text{CO}_2$, con un AUC de 248 (rango 72-503) ($p < 0,01$).

Conclusiones: Un test de aliento basado en la administración de maíz como sustrato natural de $^{13}\text{CO}_2$ permite la evaluación de la digestión de carbohidratos, siendo la actividad glucosidasa el factor principal que determina la cantidad de $^{13}\text{CO}_2$ eliminado.

MANEJO ENDOSCÓPICO DE LA COLEDOCOLITIASIS CON VESÍCULA IN SITU EN PACIENTES DE ALTO RIESGO QUIRÚRGICO

C. Fernández Martínez, V. Plá Martí, A. Peña, A. Pallas Regueira, C. Flors Blandí y J.V. Roig Vila
Hospital de Sagunto, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción y objetivos: La ictericia obstructiva causada por litiasis es relativamente frecuente, y en la mayoría de casos puede ser tratada mediante esfinterotomía endoscópica (EE) seguida de colecistectomía. El Objetivo de este estudio es evaluar si la limpieza de la vía biliar como único tratamiento es suficiente en pacientes con coledocolitis y elevado riesgo quirúrgico.

Pacientes y método: Entre 1992 y 2004, se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) a trece pacientes con un primer episodio de ictericia obstructiva causada por coledocolitis a los que en un seguimiento de más de tres meses no se les ha realizado colecistectomía electiva. Los resultados a largo plazo de la EE, y otras incidencias o el exitus del paciente se han evaluado retrospectivamente.

Resultados: Hemos estudiado 7 hombres y 6 mujeres, con una edad media de 84,3 años; rango (66 - 94), con un seguimiento medio de 5,3 años (1 - 13). El ASA más habitual (50%) fue ASA III. La CPRE fue satisfactoria en todos los casos excepto en una paciente. No hubo ninguna complicación relacionada con el procedimiento endoscópico. Dos pacientes (15,3%) desarrollaron complicaciones a largo plazo: un episodio de recurrencia de la coledocolitis con colangitis; y un episodio de colecistitis, sin requerir tratamiento quirúrgico. Siete pacientes fallecieron durante el seguimiento por patología no relacionada con la coledocolitis.

Conclusiones: La EE es una alternativa razonable en pacientes con coledocolitis. En enfermos con riesgo anestésico alto la EE puede utilizarse sin problemas.

**PANCREATITIS CRÓNICA LINFOPLASMOCITARIA (PCLP):
ENSAYO TERAPÉUTICO CON CORTICOIDES TRAS DESCARTAR
ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO (AP)**

F.G. Borobia, R. Jorba, R. Frago, J. Altet, A.G Barrasa, C. Valls, T. Serrano y J. Fabregat

Hospital Universitario de Bellvitge. Servicio de Cirugía General y Digestiva, Servicio de Radiodiagnóstico y Servicio de Anatomía Patológica. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Introducción: La PCLP es un proceso autoinmune que se presenta como ictericia obstructiva. El diagnóstico diferencial se hace con neoplasias periampulares y la certeza se obtiene tras la resección o tratamiento corticoideo eficaz.

Objetivo: Presentar nuestra experiencia y el algoritmo diagnóstico-terapéutico de la PCLP.

Material y métodos: Entre 1999-2004 hemos diagnosticado 7 pacientes. Cuatro con ictericia obstructiva sospechosa de neoplasia, 3 remitidos con endoprótesis. Otro paciente fue considerado irresecable y tratado con prótesis. En 2 se hizo el diagnóstico de PCLP.

Resultados: La edad media fue 56,8 años (24-75). Ninguno presentaba enfermedades autoinmunes asociadas. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica; todos los pacientes presentaban ictericia. La TAC muestra agrandamiento difuso o pseudotumoral del páncreas y Wirsung fino e irregular en la CRNM. Se deben realizar biopsias por ecoendoscopia para descartar tumor. Los marcadores tumorales, inmunoglobulinas e IgG4 fueron normales. Los 4 primeros pacientes fueron tratados mediante DPC ante la sospecha de neoplasia. El paciente considerado AP irresecable y con endoprótesis, se reevaluó mediante biopsia y TAC, se encuentra bien 2 años después. En 2 casos se realizó ecoendoscopia-biopsia, previo a iniciar el tratamiento esteroideo. En uno el resultado fue espectacular con resolución de la ictericia y de su DM; en el otro no hubo respuesta y fue operado ante la sospecha de AP. Un paciente intervenido falleció de sepsis en el postoperatorio. Otro paciente presentó colangitis esclerosante y requirió un trasplante hepático. El resto de pacientes se encuentra bien con buena calidad de vida.

Conclusiones: Debe sospecharse una PCLP tras descartar AP mediante TAC, CRNM y citologías. Tras esto podría realizarse tratamiento esteroideo. En caso de no respuesta plantear cirugía resectiva. Este tratamiento no retrasará más de 2 semanas la cirugía y podría evitarla. La respuesta a los corticoides debe considerarse diagnóstica, pero obliga a un seguimiento prolongado.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA PANCREATITIS AGUDA SEVERA. INDICACIONES Y RESULTADOS

D. Casado Rodrigo, E. Muñoz Forner, S. García Botello, L. Sabater Ortí, J. Calvete Chornet, N. Cassinello Fernández, B. Camps Dilata y S. Lledó Matoses

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción: La infección de la necrosis pancreática (NPI) es una grave complicación de la pancreatitis aguda (PA) y requiere tratamiento quirúrgico urgente.

Objetivos: Describir las indicaciones e intervenciones quirúrgicas realizadas. Investigar el espectro microbiológico. Evaluar la morbilidad y mortalidad postoperatorias.

Pacientes y métodos: Entre 1998-2005 se han intervenido 18 pacientes. Se consideran datos demográficos, índice de masa corporal (IMC), etiología, APACHE II, índice de severidad TAC, diagnóstico NPI, microbiología, tiempo hasta la cirugía y técnica quirúrgica, morbilidad, mortalidad, y tiempo de ingreso.

Resultados: 11 mujeres, 7 varones, edad media 64 años. Etiología: biliar (11), alcohol (4), idiopática (2), páncreas anular (1). IMC medio: 26,37. APACHE II medio: 16 ($r = 11-25$). Necrosis pancreática $\leq 50\%$ en 5 pacientes y en 13 $>50\%$. Índice de severidad TAC ≥ 7 en 14 casos. Diagnóstico NPI: PAAF + y/o gas en TAC en 17 pacientes. La PAAF resultó monomicrobiana en 6 y polimicrobiana en 7 casos; Gram + en 3, Gram - en 4 y 6 punciones con flora mixta. La cirugía se indicó por NPI ($n = 17$) y en un caso por asociar colangitis severa. Tiempo medio entre diagnóstico PA y cirugía: 20 días ($r = 7-54$ días). En 14 pacientes se realizó necrosectomía tipo Beger ($r = 1-3$) y en 4

casos "open-packing" y relaparotomías ($r = 2-4$). Complicaciones postoperatorias: 15/18 (83%). Mortalidad global de 27,7% ($n = 5$), por falso multiorgánico en 60%. En 3 pacientes sin morbilidad el ingreso fue de 29 días, y en los pacientes con morbilidad de 62 días.

Conclusiones: En nuestra serie la etiología biliar es la más frecuente (61,1%) con presencia de necrosis $>50\%$ en el 72,2% y patrón polimicrobiano en la mayoría de las NPI. La indicación quirúrgica se establece en la mayoría de los casos mediante PAAF +, siendo la necrosectomía tipo Beger la técnica preferente. Existe todavía elevada morbilidad y mortalidad en el tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda severa.

DINÁMICA DE LAS PROTEÍNA TIROSINA FOSFATASAS PTP1B, PTP1C Y PTP1D EN LA PANCREATITIS AGUDA EXPERIMENTAL. EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO

N. Sarmiento¹, M.C. Sánchez Bernal¹, N. Pérez González¹, J.J. Calvo², A. Hernández-Hernández¹ y J. Sánchez Yagüe¹

¹Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular y ²Fisiología y Farmacología. Edificio Departamental. Salamanca.

Las proteína tirosina fosfatasas clásicas (PTPs) podrían regular ciertas MAP quinasas, enzimas implicadas en el desarrollo de la pancreatitis aguda (PA). En este trabajo se estudió la dinámica de PTP1B, PTP1C y PTP1D en fracciones subcelulares (FS) de páncreas tras inducir PA con ceruleína, y la modulación de dicha dinámica con un inhibidor de la óxido nítrico sintasa (L-NAME). Ratas Wistar macho recibieron cuatro dosis de 20 mg ceruleína/Kg peso corporal/h (ratas pancreáticas, RP), sacrificándose tras 9 h de la primera inyección. A partir del páncreas se obtuvieron un homogenado postnuclear y cuatro FS [zimógenos (Z), lisosomas+mitocondrias (L+M), microsomas (Mc), citosólica (C)]. La expresión de las PTPs se estudió por Western blotting. Los resultados (referidos al páncreas total) se compararon con los obtenidos en ratas control (RC). En las RC, PTP1B y PTP1D se localizaron principalmente en la fracción C (85-88 y 90-95%, respectivamente) y PTP1C exclusivamente en esta fracción. La expresión de PTP1B y de PTP1C en las RP aumentó 3-3,5 y 4,5-5 veces, respectivamente. Por el contrario, la expresión de PTP1D se redujo casi 5 veces. El tratamiento con L-NAME aumentó aun más la expresión de PTP1B y de PTP1C (9-10 y 7-8 veces sobre las RC, respectivamente), y evitó ampliamente la reducción de la expresión de PTP1D. El aumento de PTP1B estaba acompañado de un incremento en L+M (12 y 20% en RC o RP, respectivamente). Además, el tratamiento con L-NAME aumentó su localización no sólo en L+M (20-22% del total), sino también en Mc (1 y 25% en RC o RP, respectivamente). Se observó un comportamiento parecido para PTP1D. Estos resultados sugieren que algunas PTPs podrían desempeñar ciertos papeles en la PA y que el óxido nítrico puede modular la dinámica de dichas PTPs en la célula. [J. de C. y L. (SA18/03) y FIS (PI020081)].

CARCINOMA MIXTO DE PÁNCREAS CON DIFERENCIACIÓN DUCTAL, ACINAR Y ENDOCRINA: CASO DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE

M. Martínez-Rodríguez, E. Mayordomo, A. Calatayud, M.J. Nicolau, D. Ramos y A. Ferrández

Departamento Patología Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción y objetivos: El carcinoma mixto de origen pancreático es una entidad extremadamente inusual caracterizada por la presencia de una diferenciación mixta acino-tubular y endocrina, observable morfológicamente y/o mediante técnicas inmunohistoquímicas.

Material y métodos: Se presenta el caso de un paciente varón de 63 años con antecedentes de diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión arterial e hipercolesterolemia que debutó con dolor en hipocondrio izquierdo de 9 meses de evolución. Presenta en TAC abdominal con contraste intravenoso masa heterogénea de contornos irregulares, situada en cuerpo pancreático de 5,4 x 3,5 cm invadiendo arteria esplénica, con compresión del tronco mesentérico superior. Se realiza una pancreatectomía corporo-caudal con

esplenectomía y resección de la vena mesentérica superior. El estudio anatomo-patológico muestra tumoración de aspecto infiltrativo de 5 x 4 x 2,5 cm, de coloración blanquecina en el cuerpo del páncreas, íntimamente relacionada con el borde retroperitoneal. Histológicamente muestra diferentes patrones de diferenciación, predominando el componente endocrino con patrón cordonal y organoide sobre la formación de ductos y acinos. Respecto al estadio tumoral existe infiltración neoplásica del borde retroperitoneal, luces venosas y en 1 de las 3 adenopatías aisladas de grasa peripancreática. Inmunohistoquímicamente se aprecian dos poblaciones tumorales íntimamente relacionadas con alternancia para su marcaje. Algunas áreas del tumor muestran marcadores específicos endocrinos: cromogranina A, sinaptofisina y glucagón, mientras otras expresan marcadores exocrinos: Tripsina, quimiotripsina y CEA. Se observa positividad focal para CK 19 y un índice de proliferación aproximado del 9%.

Resultados y conclusiones: Los carcinomas mixtos de páncreas suponen una entidad extremadamente infrecuente. El caso que se presenta con diferenciación ductal, acinar y endocrina, apoya la teoría de la existencia de una célula común para los diferentes patrones de la neoplasia, tanto por su morfología como por su marcaje inmunohistoquímico. Asimismo se comprueba su agresividad frente al comportamiento más benigno de las neoplasias de morfología puramente endocrina.

ADENOMIOMA AMPULAR: ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE CASO

A. Calatayud, E. Mayordomo, M. Martínez-Rodríguez, M.J. Nicolau, J. Ferrer, L. Sabater¹ y A. Llombart-Bosch

Servicio de Anatomía Patológica, ¹Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción y objetivos: El adenomioma del sistema vateriano es una lesión benigna muy infrecuente, que puede simular una neoplasia maligna a causa de sus manifestaciones clínicas, analíticas y a los datos histológicos obtenidos en las biopsias endoscópicas.

Material y métodos: Presentamos el caso de un paciente varón de 80 años, con una historia de clínica dispéptica de seis años de evolución, asociada a ictericia, elevación de la fosfatasa alcalina, GOT y GPT, con diagnóstico clínico y radiológico de estenosis del colédoco. El cuadro clínico persistió a pesar de una esfinterotomía endoscópica. Las biopsias practicadas se informaron de adenocarcinoma ampular. Ante el diagnóstico clínico y patológico de neoplasia maligna, el paciente fue intervenido quirúrgicamente, planteándose un tratamiento conservador dado su estado general, con estudio intraoperatorio de la lesión.

Resultados y conclusiones: Macroscópicamente se observó un nódulo blanquecino intrampilar submucoso, bien delimitado e indurado de 1,1 cm de diámetro. Histológicamente, el tumor estaba compuesto por ductos de pequeño tamaño, revestidos por un epitelio monocapa, sin atipias, rodeados de gruesos haces de músculo liso. La lesión erosionaba focalmente la mucosa duodenal, causando alteraciones epiteliales de aspecto reactivo. Las lesiones adenomatosas del área ampular plantean un diagnóstico diferencial difícil con una neoplasia maligna, dada su presentación clínica, su localización profunda y la asociación frecuente con alteraciones epiteliales reactivas en superficie. Ante la sospecha de este tipo de lesiones, se hace recomendable la práctica de una biopsia intraoperatoria, que evite resecciones radicales innecesarias.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULA GRANDE DEL CONDUCTO BILIAR EXTRAHEPÁTICO

C. Navarro*, E. Madaria**, C. Córdoba***, A. Carrión, J.M. Palazón**, V. Martí-Palanca y F. Lluís

Cirugía General y Digestiva, **Digestivo, y ***Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante.

El carcinoma neuroendocrino de célula grande (CNCG) es una neoplasia muy agresiva. Ha sido descrito en el pulmón y en varias localizaciones extrapulmonares. Presentamos el primer caso de CNCG del conducto biliar extrahepático. Se trata de un varón de

63 años con un cuadro de ictericia obstructiva. La ecografía abdominal mostró dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, sugestiva de lesión maligna. La colangiografía transhepática percutánea evidenció un stop completo del conducto biliar extrahepático, colándose un drenaje interno-externo. La citología de la bilis encontró células neoplásicas. Se realizó laparotomía, hallando un pequeño tumor rodeado por intensa fibrosis a nivel del conducto biliar extrahepático y una masa de 3 cm en el segmento IV hepático cerca del hilio, que se resecó, realizando ante estos hallazgos una colecistectomía. El tumor estaba compuesto por cordones e islotes de células de tamaño intermedio-grande con baja relación núcleo-cito-plasma, nucleolos prominentes y un alto índice mitótico (> 80 mitosis por 10 campos de aumento) con numerosas áreas de necrosis. Las células tumorales fueron positivas para marcadores neuroendocrinos como cromogranina A y sinaptofisina. Se colocó una prótesis biliar autoexpandible y se realizó un Octreoscan que fue negativo. Se inició tratamiento quimioterápico con cisplatino y etopósido, desarrollándose metástasis hepáticas tras seis meses de quimioterapia. El paciente falleció a los veintidós meses tras la laparotomía por fallo hepático consecuencia de la progresión de la enfermedad. Concluimos que el CNCG del conducto biliar extrahepático es una neoplasia muy agresiva, difícil de diagnosticar preoperatoriamente e indistinguible del colangiocarcinoma. La combinación de quimioterápicos similar a la usada en su homólogo pulmonar podría estar indicada.

PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA LOCAL EN LA PANCREATITIS NECRÓTICA AGUDA INDUCIDA POR TAUROCOLATO

J. Pereda¹, J. Sandoval², A. Arduini¹, J. Escobar¹, E. Doménech¹, D. Royo¹, J.L. Rodríguez², L. Sabater³, L. Aparisi⁴, J. Viña¹, G. López-Rodas² y J. Sastre¹

¹Departamento de Fisiología, ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Valencia; ³Departamento de Cirugía,

⁴Unidad de Hígado, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España.

El estrés oxidativo ha sido implicado en el desarrollo de la pancreatitis aguda, pero su contribución a la respuesta inflamatoria local todavía no está bien esclarecida.

Objetivos: 1) Estudiar la evolución del estrés oxidativo en la pancreatitis aguda, y su relación con el estrés nitrosativo y la inducción de genes proinflamatorios y 2) Determinar el efecto de la prevención del estrés oxidativo sobre el estrés nitrosativo y la inducción de genes pro-inflamatorios. Se ha utilizado el modelo de pancreatitis necrótica inducida por taurocolato al 3,5% en ratas. Para prevenir el estrés oxidativo se ha utilizado el tratamiento combinado con oxipurinol –inhibidor de xantina oxidasa- y pentoxifilina –inhibidor de la producción de TNF-alfa. Se han determinado los niveles pancreáticos de glutatión reducido (GSH) y oxido (GSSG). Mediante Western blotting se ha estudiado la nitración de proteínas en páncreas. Se ha determinado la expresión del TNF-alfa, de la iNOS y del ICAM-1 mediante RT-PCR. La regulación génica de estos genes se ha estudiado mediante inmunoprecipitación de fragmentos de la cromatina (ChIP). La oxidación de glutatión y, por tanto, el estrés oxidativo, se produce a partir de las 3 h postinducción, mientras que la nitración de proteínas, indicativa de estrés nitrosativo, se produce ya a 1 h. La inducción de la expresión de los genes proinflamatorios se produce a partir de las 3 h. La inducción de iNOS e ICAM está asociada a la unión de NF-kB a sus promotores, mientras que en el TNF-alfa están implicados NF-kB y SP1, todos ellos factores transcripcionales sensibles a estrés oxidativo. El tratamiento combinado con oxipurinol y pentoxifilina previene el estrés oxidativo, disminuye la expresión de iNOS y el estrés nitrosativo, evitando el aumento de la expresión de TNF-alfa e ICAM-1. En conclusión, el estrés oxidativo está implicado en la inducción de la expresión de TNF-alfa, iNOS e ICAM-1 en páncreas en la pancreatitis aguda necrótica. Además, el tratamiento con oxipurinol y pentoxifilina disminuye tanto el estrés oxidativo como nitrosativo, y reduce marcadamente la expresión de estos genes pro-inflamatorios.

ESTUDIO EVOLUTIVO DEL BARRO BILIAR

S. Abad Collado, J. Martínez Sempere, C. Trigo Maestro, F.L. Casajuana, J.M. Palazón Azorín, E. de Madaria Pascual, M. Garmendia Solano, J.F. Almazán Costa y M. Pérez-Mateo Regadera

Servicio de Medicina Interna. Sección de Digestivo. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: El manejo clínico actual tanto de pacientes con litiasis como con barro biliar es igual. Se desconoce si ambos fenómenos (microlitiasis/litiasis) son idénticos o si por el contrario la existencia de microlitiasis supone una forma transitoria o precursora de litiasis y por tanto de patología biliar.

Objetivos: 1. Valoración evolutiva del comportamiento clínico en pacientes con barro biliar y colelitiasis. 2. Comparar la composición de la bilis de pacientes sometidos a examen microscópico de la bilis (EMB) y pacientes intervenidos mediante colecistectomía por colelitiasis.

Material y métodos: *Criterios de inclusión:* 1. Pacientes con colelitiasis (LIT) intervenidos mediante colecistectomía por patología biliopancreática. 2. Pacientes sometidos a examen microscópico de la bilis (EMB + / EMB -). *Técnica de EMB:* 1. Sondaje duodenal con sonda nasoyeyunal tras estimulación previa de la secreción biliar con ceruleína. 2. Recogida bilis "B" (bilis vesicular) en al menos 6 tubos de ensayo. 3. Centrifugar los tubos con bilis "B" a 3500G durante 10 minutos. 4. Examen microscópico de sedimento en microscopio de luz polarizada a 100 y 400 aumentos. Consideramos estudio positivo si encontramos >1 cristal de colesterol por extensión/>2 cristales de bilirrubinato/>2 microesferolitos por extensión y estudio negativo la ausencia de microcristales. Seguimiento clínico contactando con cada grupo de pacientes telefónicamente. Estudio comparativo de la composición de la bilis (ácidos biliares, bilirrubina, TG, colesterol y proteínas).

Resultados: Incluimos un total de 49 pacientes. El 65% mujeres con una media de edad de 58 años (23-88). En 36 (73%) se realizó EMB, en 28 (57%) el examen fue positivo y en 8 (16%) fue negativo. En 20 (72%) de los EMB + se encontraron microlitiasis de bilirrubinato y en 8 (28%) microlitiasis de colesterol. De éstos fueron intervenidos un total de 10 (36%) y permanecieron asintomáticos todos. El grupo EMB + la media de seguimiento fue de 17 meses, permaneciendo 16 (67%) asintomáticos y 8 (33%) sintomáticos con clínica de cólico biliar. En el grupo con EMB - la media de seguimiento fue de 14 meses permaneciendo asintomáticos 4 (57%) y 3 (43%) sintomáticos. Un total de 13 (27%) pacientes incluimos en el grupo de colecistectomizados, permaneciendo asintomáticos 7 (88%) y sintomáticos 1 (12%) tras una media de seguimiento de 25 meses. En cuanto al estudio comparativo que se llevó a cabo sobre la comparación de la bilis resultó estadísticamente significativa la composición de triglicéridos (TG) en el grupo de colelitiasis ($P = 0,008$).

Conclusiones: 1. El tratamiento quirúrgico de aquellos pacientes con barro biliar es satisfactorio. 2. Aproximadamente la mitad de los pacientes sin barro biliar presentan síntomas de cólico biliar. 3. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición de la bilis en cuanto a los niveles de TG siendo éstos mayores en los pacientes con colelitiasis que en los sometidos a sondaje.

PRUEBA DE ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADO 13C, PARA LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA. EXPERIENCIA CON 79 CASOS

M.A. Vázquez Carrasco^{1,3}, I. Jiménez Alonso¹, S. Lara Baruque², C. Mitsch³ y R. Moreno Otero¹

¹Gastroenterología, ²Analisis Clínicos. ³P.F.B. LAB. (Centro Pruebas Funcionales Digestivas), Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Introducción: La valoración funcional del páncreas exocrino es importante en insuficiencia pancreática y monitorización. La prueba de aliento 13C con triglicéridos, demuestra utilidad en pancreatopatías.

Objetivo: Nuestra experiencia en los últimos dos años.

Pacientes y métodos: 79 pacientes (43 hombres), 53 HUP y 26 P.F.B-lab, edad media 45 (rango 19-82). *Estudios:* Fibrosis quística, celiaquía, pancreatitis crónica, Déficit B12, diarrea crónica, cirugía pancreática (carcinoma) y dispepsia. *Protocolo:* 250 mg de triglicéridos-13C (Isomed S.L.), con 20 gr de mantequilla, dos biscochitos y agua 200 cc, administrados tras recoger dos muestras basales y luego otras dos cada media hora, durante seis horas. Análisis por espectrometría de masas. El resultado es el porcentaje acumulado de dosis recuperada en un intervalo determinado de tiempo. El punto de corte de 45% en el porcentaje de recuperación total de 13CO2, presenta S: 92,3% y E: 94,1%, con una correlación $r = 0,8$ ($p < 0,0001$) en varios estudios por lo que tomamos este valor como referencia.

Resultados:

| Enfermedades | Nº de casos | Media del porcentaje de recuperación 13CO2 |
|------------------------------|-------------|--|
| Pancreatitis crónica / basal | 22 | 20,47% |
| P. crónica / enzimas | 5 | 42,93% |
| Fibrosis Quística / enzimas | 18 | 21,65% |
| Celiaquía | 5 | 32,61% |
| Diarrea crónica | 13 | 41,17% |
| Pancreatectomía | 4 | 10,35% |
| Déficit B12 | 4 | 33,83% |
| Dispepsia | 8 | 48,30% |

Conclusiones: Pancreatitis crónicas, resultados basales: insuficiencia pancreática grave. Recuperación aceptable tras suplementos enzimáticos. Fibrosis quística, con suplementos enzimáticos. La función pancreática es deficiente. En celiacos: insuficiencia pancreática grado medio, dato a tener en cuenta. Insuficiencia pancreática grave (pancreatectomía) y leve (déficit B12). Normofunción: diarrea crónica no pancreática y dispepsia.

COLANGIOPARACARCINOMA DISTAL ASOCIADO A PAPILITIS POR CITOMEGALOVIRUS

J. Ruiz-Tovar, C. Gamallo Amat y E. Martín Pérez
Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

La infección por Citomegalovirus (CMV) se describe habitualmente en pacientes inmunodeprimidos. En individuos inmuno-competentes la infección activa es poco frecuente, consistiendo habitualmente en un síndrome mononucleosis-like. Numerosos estudios demuestran que el CMV es un patógeno potencial del tracto gastrointestinal, incluso en inmunocompetentes, pudiendo producir lesiones desde la boca al ano, siendo colon-recto, intestino delgado, estómago y esófago las localizaciones más frecuentes. Describimos un caso raro de inflamación crónica de la papila, con inclusiones por CMV, asociado a colangiocarcinoma distal. Discutimos también la posible asociación entre infección por CMV y tumorogénesis.

Caso clínico: Mujer de 72 años que presenta ictericia, coluria, acolia e intenso purito. Mediante Ecografía y TAC se observó una masa de 33 mm en cabeza de páncreas y dilatación de vía biliar y conducto de Wirsung. La colangiografía transparietohepática mostró estenosis del colédoco. Los hallazgos intraoperatorios fueron un tumor en la cabeza del páncreas, causante de la dilatación del árbol biliar. Se realizó duodenopancreatectomía céfálica. La anatomía patológica mostró engrosamiento de la papila debido a inflamación crónica con inclusiones de CMV y adenocarcinoma de vía biliar distal moderadamente diferenciado. Algunos autores postulan que la presencia de una neoplasia puede inducir un déficit inmunológico, que favorece la infección por CMV. El diagnóstico de infección por CMV obliga a continuar los estudios para descartar la presencia de un tumor subyacente. Se ha sugerido que la infección por CMV puede inducir vías oncogénicas, al promover mediante sus productos génicos mutagénesis, progresión del ciclo celular, angiogénesis, invasión celular y evasión inmune. Son necesarios más estudios para confirmar estas hipótesis.

QUISTE GIGANTE DE COLÉDOC. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y RESULTADOS A LARGO PLAZO

J. Sánchez-Zahonero, C. Benloch¹, C. Martínez-Costa, A. López¹, I. Gascón y J. Brines

Servicio de Pediatría y ¹Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico. Universidad de Valencia.

Justificación: El quiste de coléodo (QC) congénito es extremadamente infrecuente en nuestro medio, por ello el objetivo es presentar un caso manifestado como una pancreatitis aguda en un paciente con una masa abdominal, sin signos de colestasis; así como el resultado a largo plazo del tratamiento quirúrgico.

Caso clínico: Lactante (varón) de 10 meses que presenta cuadro compatible con gastroenteritis aguda, siendo ingresado 48 h después por deterioro clínico importante y masa en hipocondrio derecho. **Antecedentes personales:** quiste intraabdominal fetal (en ecografía del tercer trimestre), no objetivado en la etapa neonatal. En las pruebas complementarias iniciales se aprecia: Leucocitosis con linfocitosis y trombocitosis; leve hiponatremia, hiperglucemia e hipocalcemia; enzimas hepáticas de citolisis y colestasis normales; elevación importante de la amilasemia, amilasuria y aclaramiento de amilasa; radiografía simple abdominal: masa en hipocondrio derecho que en ecografía abdominal corresponde a imagen quística (8 x 8 cm) en relación con el hígado. TAC abdominal: masa quística bien delimitada, en la zona anteroinferior del lóbulo hepático derecho, no infiltrante. Se sospecha pancreatitis aguda secundaria a la masa abdominal y tras estabilizar al paciente, es intervenido quirúrgicamente con fines diagnósticos (origen de la masa y estudio anatopatológico) y terapéuticos. Tránsito esofagogastrico normal. Se realiza colangiografía peroperatoria evidenciando un QC tipo I, efectuándose quisteyeyunostomía y duodenoleostomía mediante la técnica "Y de Roux". En controles se mantiene asintomático hasta los 5 años de edad en que se objetiva ecográficamente un cálculo en la cavidad quística residual que causa dolor abdominal recurrente por enclavamiento intermitente en la vía biliar. Se realiza quistectomía y cierre de la "Y de Roux". Actualmente con 12 años de edad permanece asintomático.

Conclusión: El QC es una proceso muy raro en países occidentales (1/100,000-150,000 nacimientos). La complicación más grave es el colangiocarcinoma (9-28%); de ahí la importancia del diagnóstico precoz y exéresis completa.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA DE ORIGEN CONGÉNITO. SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND

A. Ortín, P. Roselló, J. Donat, L. Aparisi*, C. Martínez-Costa y J. Brines

Servicio de Pediatría y *Servicio de Hígado y Páncreas. Hospital Clínico. Universidad de Valencia.

Justificación: El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es la segunda causa de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en niños tras la fibrosis quística. Es un desorden congénito caracterizado por la asociación de IPE, disfunción de la médula ósea y estatura corta. Se produce 1/ 10,000-200,000 nacimientos.

Caso clínico: Niño de 16 meses remitido por malnutrición y esteatorrea. Refieren eczema intenso, refractario al tratamiento, y detención de la curva pondoestatural a partir del 3er mes de vida, asociando infecciones de repetición. Estomatitis aftosa a los 15 meses. Llevaba fórmula elemental sin mejoría y tratamiento enzimático sustitutivo tras detectarle esteatorrea (van de Kamer). En la exploración destaca: Eczema diseminado en actividad y lesión ocular sospechosa de origen herpético. Somatometría sugestiva de desnutrición crónica: peso: 7,46 Kg (Z -2,7); Longitud: 71,2 cm (Z -2,8); Z p/t: - 1,8; % Peso para la talla (Waterlow) 86 %; % Talla para la edad 90 %. Ante la malnutrición precoz, esteatorrea y diarreas frecuentes se plantea la hipótesis diagnóstica de IPE planteándose las siguientes exploraciones complementarias: Cloruros/sudor, normales; Elastasa fecal muy disminuida (20 U/g); Neutropenia 1000/ml (en análisis previos, se confirma neutropenia persistente); Zn normal; Hipertransaminasemia (GOT x 15 y GPT x 18); IgG elevada;

Serología vírica negativa salvo IgM Herpes simple positiva; Ecografía abdominal: hepatomegalia y páncreas pequeño; RMN: hipoplasia y lipomatosis de la glándula pancreática; Cariotipo normal. Se cataloga de síndrome de Shwachman. Se trata con aciclovir intravenoso y posteriormente oral durante 1 año ante recidivas continuas. Con el soporte nutricional y enzimas pancreáticos, el estado clínico y nutricional se normalizan y desaparece el eczema. La neutropenia permanece constante (promedio de 500-700 /mm3). En biopsia de médula ósea se constató hipoplasia medular, con falta de progresión en la maduración mieloide.

Conclusiones: Es importante considerar ante la asociación de esteatorrea, malnutrición precoz y neutropenia, el diagnóstico de SSD.

¿QUÉ HACEMOS CON LA PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE ASOCIADA AL PÁNCREAS DIVISUM ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA CPRE?

M. Pérez-Miranda, A. Naranjo, F. González-Huix, H. Núñez, P. González Carro, J. Espinós, J. Espinel, J.Á. González Martín, G. Cacho y L. Mata

Hospitales del Río Hortega, Reina Sofía, Josep Trueta, La Mancha-Centro, Mutua de Tarrasa, de León, de Getafe y Fundación Alcorcón.

Introducción: La pancreatitis aguda recidivante (PAR) con Pancreas divisum (PD) responde a la descompresión endoscópica de la papila menor (DEPm). Solo se dispone de series terciarias cortas.

Objetivo: Describir el perfil diagnóstico, el tratamiento endoscópico y sus resultados en pacientes con PD y al menos 2 episodios de PAR tratados en nuestro medio.

Material y métodos: 8 hospitales (volumen de CPRE alto/medio/bajo = 2/4/2) respondieron un cuestionario estándar. Se recogieron 20 pacientes (varones/mujeres: 9/11; edad media: 49 años; rango: 14-82) con PD y PAR en los que se intentó la DEPm desde 1997. Se caracterizaron de forma retrospectiva el perfil clínico, los métodos diagnósticos, la terapéutica endoscópica y sus resultados.

Resultados: Se logró la DEPm en 18/20 (90%). Un paciente se excluyó por datos insuficientes. Los 19 analizados presentaron entre 2 y 9 PARs (media = 4,7) durante un promedio de 3,5 años (rango: 1 -168 meses) antes de la CPRE. La mayoría de los 89 episodios de PAR fueron leves, pero hubo 4 graves y 33 con > 7 días de ingreso, es decir, una media de 9,4 días/año de ingreso por paciente. En 10 casos no hubo evidencia de otra etiología concomitante de PA, y los 5 con colelitiasis/barro biliar presentaron 19 episodios de PA (rango: 1-4) tras la colecistectomía. De los 9 pacientes con CPRM (ninguna con secretina), se dio un diagnóstico de certeza en 2, de probable/posible en 3 y no concluyente en 4. En 5 casos hubo de repetirse 2-4 veces la DEPm hasta localizar la papila menor. Sólo 2 hospitales emplearon técnicas especiales de localización. 15 canulaciones se obtuvieron con esfinterotomo (9 con guía), en 17 se practicó papilotomía (16 con stent) y en 1 papiloplastia. Se realizó pancreatografía ventral en 11, colangiografía en 10, esfinterotomo biliar en 5 y otras en 4. Hubo 6/19 PA post-CPRE, todas leves (< 4 días). Se practicaron CPREs de seguimiento en 16 casos para re-cambio/retirada de stent, 4 a largo plazo (> 6 meses) y 12 a corto plazo (< 17 semanas). Tras un seguimiento medio de 40,4 meses (rango 2-102), 11 pacientes no han vuelto a sufrir PAR, 6 presentaron 1-2 episodios por oclusión del stent (3/4 recambio a largo plazo) y 2 tuvieron 6 y 7 episodios, uno con DEPm fallida y otro con mutación del gen CFTR.

Conclusiones: La DEPm es técnicamente posible en el 90% cuando se hace por un endoscopista biliar dedicado, aunque la práctica muy esporádicamente. La CPRM es poco fiable para el diagnóstico de PD, por lo que en el paciente con PAR no suple a la CPRE. Hay una demora diagnóstica del PD asociado a PAR, lo que conlleva una morbilidad significativa y colecistectomías innecesarias. La dificultad y morbilidad de la DEPm son mayores que los de la CPRE básica, pero su eficacia las compensa. Tal vez puedan mejorarla un mayor recurso a la pancreatografía ventral, los métodos especiales de localización de la papila y la retirada a corto plazo de los stents pancreáticos.

EFFECTO DE LA N-ACETYL CISTEINA SOBRE LA CAPACIDAD DE LAS CÉLULAS ACINARES PARA PRODUCIR TNF- α E IL-10 DURANTE LA PANCREATITIS AGUDA

I. de Dios, L. Ramudo y M.A. Manso

Dpto. de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca.

Antecedentes y objetivos: Un delicado balance entre mediadores pro- y anti-inflamatorios determina la naturaleza de la respuesta inflamatoria durante la pancreatitis aguda (PA). Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la administración de N-Acetyl cisteína (NAC) sobre la capacidad de las células acinares para producir TNF- α e IL-10 en diferentes estadios de la PA.

Métodos: PA se indujo por obstrucción bilio-pancreática (OBP) en la rata. NAC (50 mg/kg) se administró 1 h antes y 1 h después de inducir PA. Células acinares se incubaron durante 4 h a 37°C, en atmósfera estéril, 5% CO₂ en ausencia y presencia de fluido ascítico de ratas con PA (20%, V/V). La producción acinar de TNF- α e IL-10 se analizó por citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales marcados con ficoeritrina. Alteraciones morfológicas del páncreas se analizaron por microscopía electrónica.

Resultados: El fluido ascítico estimuló significativamente la producción acinar de TNF- α e IL-10 en ratas controles. Sin embargo, las células acinares fallaron para producir IL-10 desde el inicio de la PA y, aunque la producción de TNF- α aumentó significativamente, la respuesta al fluido ascítico resultó significativamente menor que en controles a partir de 6 h de practicar OBP, periodo a partir del cual se observaron severas alteraciones morfológicas. El efecto protector de la NAC frente al daño oxidativo celular permitió a las células acinares mantener elevada la capacidad para producir TNF- α a lo largo de la PA y potenció su capacidad para producir IL-10 en los estadios tempranos.

Conclusiones: Células acinares de ratas con PA fueron incapaces de mantener un apropiado balance entre la producción de mediadores pro- (TNF- α) y anti- (IL-10) inflamatorios, un efecto paliado por la administración de NAC. Nuestros resultados sugieren que la actividad pro- y anti-inflamatoria de la célula acinar podría contribuir a determinar el grado de severidad de la PA.

DRENAJE BILIOPANCREÁTICO MEDIANTE ECOENDOSCOPIA: MÚLTIPLES OPCIONES DE RESCATE EN PACIENTES SELECCIONADOS

M. Pérez-Miranda, H. Núñez, L. Mata, F. Pons, E. Saracíbar, J. Barrio, M. Goyeneche, G. Sánchez-Antolín, F. García-Pajares y A. Caro-Patón

Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Introducción: La ecoendoscopia sectorial (EES) ha llevado las técnicas de intervencionismo percutáneo al interior del tracto digestivo. Entre sus indicaciones establecidas se encuentran el drenaje de seudoquistes y la neurosis del plexo celiaco. Las de drenaje biliar y del wirsung están en desarrollo.

Objetivo: Evaluar la viabilidad, condicionantes técnicos, seguridad y eficacia del drenaje biliar y del wirsung mediante EES en pacientes con drenaje convencional mediante CPRE fallido.

Pacientes y métodos: Entre noviembre 2003 y junio 2005 el drenaje biliar o pancreático fracasó en 24 pacientes de 1321 CPREs consecutivas (1,7%). En 9 casos se reconsideró la indicación y 15 pacientes (varones/mujeres: 8/7; edades: 36-91 años) se remitieron para drenaje guiado por EES (d-EES). Se analizaron retrospectivamente la indicación, técnica de drenaje, éxito técnico, éxito clínico y complicaciones. Se emplearon EES terapéuticos (Pentax 38-UX en 14 y Olympus GF-UCT160 en 1) y agujas de punción EUSN de 19 y 22G (6/7) con guías de 0,035" y 0,018", respectivamente. Para el acceso a la vía biliar o al wirsung se usó preferentemente el catéter OASIS de 8,5 F. Los stents plásticos se introdujeron a través del propio EES, mientras que para los metálicos se usó un duodenoscopio. Además de la ecografía y endoscopia, se utilizó monitorización con escopia.

Resultados: Se intentó drenaje del wirsung en 3/15 (2 Whipple, 1 masa pancreática) y biliar en 12 (4 problemas de acceso ductal, 3 Y de Roux, 3 masa duodenal; 9 ictericia obstructiva y 3 colangitis recidivante). En 2/15 no se pudo realizar punción de la vía biliar por falta de diana, de trayecto avascular y/o de estabilidad del EES. De las 13 punciones, se obtuvo colangio o pancreatografía en 12 (1 inyección

parenquimatosa), se logró acceso ductal con guía en 9 (2 d-EES abortados por sangrado y 1 por intolerancia), y se colocaron finalmente los stents en 7 pacientes (1 rotura de guía y 1 fallo de acceso distal de la guía), 4 metálicos y 3 plásticos de 5 ó 7F. Se obtuvo, por tanto, éxito técnico en 7/13 punciones (54%). Los 8 d-EES fallidos se abordaron con una nueva CPRE con pre-corte, CTP, cirugía derivativa, o ningún tratamiento, 2 casos en cada grupo. De los 7 d-EES realizados hubo 2 transpapilares (1 anterógrado y otro por rendezvous) y 5 transmurales (2 pancreaticogastrostomías, 2 hepaticoenterostomías, 1 coledocoduodenostomía). En 5/7 (70%) se obtuvo éxito clínico (resolución de la ictericia o del dolor) y 2 no fueron valorables por fallecer en < 10 días por progresión de su enfermedad neoplásica. Hubo 5/13 complicaciones (38%), 3 fugas biliares que se resolvieron en 3-7 días, y 2 complicaciones graves (seudoquiste y hemoperitoneo) con fallecimiento de este último (mortalidad global del 7,7%).

Conclusiones: El d-EES puede ser una alternativa válida al drenaje percutáneo en algunos casos y representa en otros la única opción no quirúrgica. Sin embargo, se trata de una técnica difícil, que sólo se logra en la mitad de los casos, y lastrada por una morbilidad superior al 30%. Debe reservarse para casos seleccionados, tras considerar otras opciones en un contexto multidisciplinario. El desarrollo de accesorios específicos para esta nueva técnica puede mejorar estos resultados, inferiores a los publicados.

NEOPLASIA SÓLIDA PSEUDOPAPILAR: ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS PARA SU MANEJO QUIRÚRGICO

M.J. Nicolau, E. Mayordomo, A. Calatayud, M. Martínez Rodríguez, L. Sabater* y A. Ferrández

*Servicio de Anatomía Patológica, *Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

Introducción y objetivos: La neoplasia sólida pseudopapilar es una tumoración pancreática exocrina poco frecuente y de malignidad incierta, con un pronóstico excelente tras resección completa conservadora.

Material y métodos: Presentamos cuatro casos típicos en mujeres jóvenes, entre 14 y 18 años, sin antecedentes de interés. En todas ellas el tumor pancreático fue un hallazgo ecográfico casual, observándose una gran masa, bien delimitada, heterogénea, con áreas sólidas y quísticas. En tres casos se practicó punción aspiración con aguja fina (PAAF) para el diagnóstico preoperatorio, tomándose además, en uno de ellos, una muestra histológica previa al tratamiento quirúrgico. Las cuatro pacientes fueron tratadas con cirugía conservadora y se encuentran en situación libre de enfermedad.

Resultados y conclusiones: En dos casos la PAAF demostró características citológicas típicas, con grupos acinares y papilares de células epiteliales homogéneas con escasa atipia. En el tercero la presencia de abundante necrosis dificultó el diagnóstico, pero incluso así, el frotis era sugestivo de neoplasia epitelial. En todos los casos el examen macroscópico de la pieza quirúrgica confirmó un único nódulo pancreático, bien delimitado, entre 5 y 9 cm de diámetro, de aspecto sólido y coloración pardo-grisácea a la sección, con zonas quísticas, hemorragia y necrosis. Microscópicamente se evidenció una proliferación epitelial de células homogéneas sin atipia dispuestas en nidos sólidos y con patrón papilar. El inmunofenotipo tumoral expresó vimentina, enolasa, alfa-1-antitripsina y receptores de progesterona. La neoplasia sólida pseudopapilar presenta morfología y fenotipo característicos que permiten su correcto diagnóstico preoperatorio en la mayoría de casos, facilitando su tratamiento quirúrgico conservador.

CARCINOMA ONCOCÍTICO DE PÁNCREAS CON DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA: CASO DE PRESENTACIÓN INFRECUENTE Y DE DIFÍCIL MANEJO

E. Mayordomo, M. Martínez-Rodríguez, A. Calatayud, M.J. Nicolau, D. Ramos, J. Ferrer y A. Ferrández

Departamento Patología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción y objetivos: El carcinoma oncocítico pancreático con diferenciación neuroendocrina es una entidad extremadamente inusual que debutó en gente joven, característicamente con metástasis hepáticas. El manejo, por tanto de dichos pacientes, plantea graves problemas.

Material y métodos: Se presenta el caso de un paciente varón de 32 años de edad sin antecedentes de interés que debutó con epigástralgia de difícil tratamiento de 1 mes de evolución. Se le realizó una TC abdominal con contraste intravenoso, observándose una masa en cabeza de páncreas de aproximadamente 10 cm de diámetro máximo, en la que es difícil valorar el grado de infiltración de estructuras adyacentes. De igual forma se identificó múltiples (en número superior a 10) metástasis hepáticas. La primera aproximación diagnóstica se realizó mediante PAAF guiada por ecografía de una metástasis hepática. Posteriormente y debido a la dificultad diagnóstica, se realizó una biopsia cilíndrica de la misma lesión.

Resultados: La citología muestra un frotis hipercelular de aspecto oncocítico, con citoplasma amplio, acidófilo, granular y núcleo redondeado, de tamaño intermedio, monomorfo que se dispone en patrón organoide, trabecular y ocasionalmente acinar. El estudio histopatológico de la lesión metastásica muestra la misma celularidad observada en la citología con similar patrón de distribución. En el estudio inmunohistoquímico las células neoplásicas expresan cromogranina y sinaptosina con negatividad frente a insulina, glucagón y somatostatina. La neoplasia ha resultado irrecesable y el paciente está siendo tratado con quimioterapia paliativa.

Conclusiones: El carcinoma oncocítico pancreático es una entidad infrecuente de curso clínico característico y diagnóstico difícil. Es por tanto necesario, conocer esta entidad para su adecuada detección precoz en un futuro.

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL EN ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

M. Larrea, J. Armengol, X. Molero, L. Guarner y J.R. Malagelada
Serv. Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Con el incremento de la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ), las complicaciones gastrointestinales se han hecho más evidentes en adultos con esta condición. El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), previamente llamado equivalente del íleo meconial, consiste en una obstrucción intestinal parcial o completa debido a una anormalidad de la viscosidad del material mucofecal en el ileon terminal y ciego. La prevalencia de SOID en las diferentes series publicadas ha sido muy variable, con rangos entre 3,7 y 37,3%. **Objetivo:** Determinar la prevalencia y las características clínicas del SOID en adultos con fibrosis quística controlados en nuestro servicio. **Método:** Revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes adultos afectos de FQ.

Resultados: Se han estudiado 125 pacientes, de los cuales 4 (3,2%) fueron diagnosticados de SOID (edad media 22 años). Sexo: 2 mujeres y 2 hombres. Edad al diagnóstico de FQ entre 7 meses y 5 años. Estudio genético: 3 pacientes con $\Delta F508/\Delta F508$ y uno con $\Delta F508/G542X$. Todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática exocrina y dos insuficiencia pancreática endocrina. Deterioro grave de la función pulmonar en 3 pacientes y leve en uno. Tres pacientes tenían alteración de las pruebas hepáticas y uno cirrosis hepática. Dos pacientes tenían clínica de reflujo gastroesofágico y uno litiasis biliar. Ningún paciente tenía antecedente de íleo meconial. El estado nutricional valorado por IMC se situaba entre 18,2 y 23 kg/m². Dos pacientes habían abandonado el tratamiento enzimático sustitutivo y dos recibían tratamiento insuficiente. Dos pacientes tuvieron más de un episodio de DIOS. Todos los pacientes respondieron al tratamiento médico.

Conclusiones: La prevalencia de SOID en nuestro servicio es inferior a la de otras series. Todos los pacientes son portadores de la mutación $\Delta F508$. Ningún paciente requirió tratamiento quirúrgico.

LA VITAMINA E SENSIBILIZA LAS CÉLULAS ESTRELLADAS DEL PÁNCREAS AL EFECTO CITOTÓXICO DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-ALFA

M. Rickmann, E. Vaquero X. Molero y J.R. Malagelada
Serv. Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

La activación persistente de células estrelladas pancreáticas (CEPs) conduce a fibrosis mientras que la inducción de apoptosis de CEPs

puede frenar su desarrollo. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) estimulan la actividad de las CEPs.

Hipótesis: TNF- α estimula vías oxidativas que mantienen las CEPs activas y dificultan su apoptosis.

Objetivo: Determinar si la vitamina E desenmascara vías apoptóticas de TNF- α en las CEPs.

Métodos: Se utilizaron CEPs de páncreas de rata entre el segundo y tercer pase de cultivo. El efecto de la vitamina E se analizó tras 24, 48 y 72 h de tratamiento. Células pretratadas o no con vitamina E se estimularon con TNF- α y/o MG-132 (inhibidor de NF- κ B). Los niveles de ROS se determinaron mediante citometría de flujo; la apoptosis mediante fragmentación de DNA y potencial mitocondrial transmembrana; y la activación de NF- κ B mediante cuantificación de p50 y p65 en extractos nucleares.

Resultados: La vitamina E redujo los niveles de ROS de las CEPs. TNF- α estimuló los ROS (4 veces sobre el basal), efecto anulado por vitamina E. TNF- α no causó apoptosis, pero en CEPs pretratadas con vitamina E, TNF- α indujo fragmentación de DNA (3 veces sobre el valor basal) y despolarización mitocondrial. El efecto de vitamina E no fue debido a inhibición de NF- κ B, ya que la traslocación nuclear de NF- κ B mediada por TNF- α no se inhibió con vitamina E. Sin embargo, el efecto proapoptótico de TNF- α en presencia de vitamina E fue potenciado por MG-132 (inhibidor de NF- κ B) o cicloheximida (inhibidor de la síntesis proteica), confirmando que el efecto de vitamina E es independiente de NF- κ B.

Conclusiones: TNF- α tiene un efecto pro-oxidativo sobre CEPs que encubre su citotoxicidad y que se pone de manifiesto con vitamina E. Los antioxidantes pueden ayudar a frenar la fibrosis al favorecer la apoptosis de CEPs.

DOS CASOS EXTREMOS DE PRESENTACIÓN DE CÁNCER DE PÁNCREAS

J. Ruiz-Tovar, A.B. Aláez, C. Ramiro, R. Rojo, M.V. Collado, A. García-Villanueva y J. Pérez de Oteyza
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

El cáncer de páncreas es una patología frecuente en países desarrollados. Es un tumor de muy mal pronóstico y comportamiento muy agresivo. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero sólo el 15-20% de los tumores son candidatos a ella, por su presentación en estadios avanzados, realizándose en el resto de los casos un manejo paliativo. Exponemos 2 casos extremos de presentación de tumores pancreáticos, con controvertida indicación de resección quirúrgica.

Caso 1: Varón de 59 años que presenta heces melénicas recidivantes a pesar de esclerosis endoscópica repetida de ulcer duodenal. Posteriormente comienza con ictericia mucocutánea y mediante pruebas de imagen se objetiva una masa en cabeza pancreática de 7 cm con infiltración de pared de segunda porción de duodeno. La masa bordea en 180° la vena mesentérica superior y se observan adenopatías mesentéricas y celíacas. La biopsia de segunda porción duodenal demuestra carcinoma pobremente diferenciado.

Caso 2: Varón de 49 años con episodios esporádicos de dolor en hipocondrio derecho de años de evolución y antecedentes familiares de padre, tío paterno y 2 primos, fallecidos de cáncer de páncreas. Las pruebas de imagen mostraron en cabeza pancreática una lesión quística inferior a 1 cm, sugestiva de cistoadenoma. Una PAAF bajo control eco-endoscópico muestra abundante material mucoide y presencia de papilas con atipia celular.

En el caso 1, ante el reiterado fracaso de la esclerosis endoscópica, sólo la extirpación del tumor podría solucionar el problema del sangrado, valorando que la morbi-mortalidad asociada a este procedimiento es muy elevada y que sus fines eran meramente paliativos.

En el caso 2, ante una lesión quística en páncreas, sugestiva de cistoadenoma mucinoso con atipias citológicas y antecedentes familiares de carcinoma de páncreas cabrían dos opciones: seguimiento, para actuar si creciese, o resección del tumor.